

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JPGO/06376

19.09.00

JPOO/6376

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2000年 7月17日

REC'D 06 NOV 2000

出願番号
Application Number:

特願2000-221055

WIPO PCT

出願人
Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

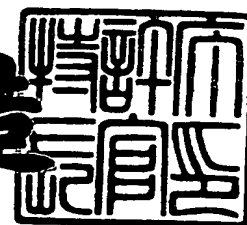
4

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月20日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3085472

【書類名】 特許願
 【整理番号】 B00183
 【提出日】 平成12年 7月17日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 A61K 31/16

C07D 15/16

【発明の名称】 M C H拮抗剤
 【請求項の数】 23
 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

【氏名】 加藤 金芳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ7
 02号

【氏名】 森 正明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田薬品松代レ
 ジデンス605号

【氏名】 下村 行生

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟
 305号

【氏名】 竹河 志郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3丁目7番地26

【氏名】 長 展生

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第266278号

【出願日】 平成11年 9月20日

【整理番号】 A99200

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

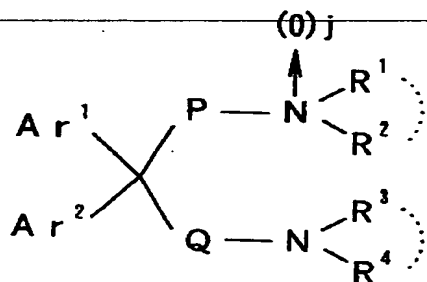
【書類名】明細書

【発明の名称】MCH拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、PおよびQはそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、R¹およびR³はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、R²およびR⁴はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、R¹とR²あるいはR³とR⁴は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Ar¹およびAr²がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、

- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、
- (aa) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ab) ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環-カルボニル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基、および
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基から成る群(Aa群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i) C_{6-14} アリール基または(ii)炭

素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合芳香族複素環基を

P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい 2 価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を；

R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^aR^b$ 、 $-SONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO-O-R^a$ または $-SO_2-O-R^a$ で表わされるアシル基 [式中、 R^a は (A) 水素原子； (B) カルボキシ基；

(C) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

(j) アミノ基、

(k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

(o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシ基、

(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

- (s)カルバモイル基、
- (t)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u)ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v)スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、
- (zz)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基、
- (aa)ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (ab)スルファモイル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ基、
- (af) C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ag) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (ah) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基および
- (ai) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、から成る群(B a群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基；
- (D) (a) A a群から選ばれる置換基、
- (b) B a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基、
- (c)オキソ基および

(d)チオキソ基からなる群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基；または

(E) C_{1-6} アルコキシカルボニル基を；

R^b は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す] または

(iii) B a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を；

R^2 および R^4 がそれぞれ(i)水素原子、(ii)B a群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(iii)B a群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基を示し；

R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

【化2】

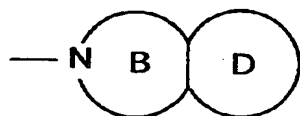


(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基

(Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 W^a は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)、

(ii) 式

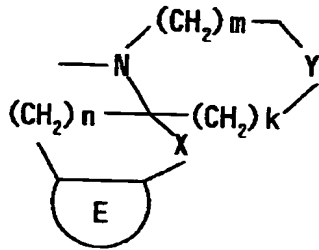
【化3】



(式中、B環は1または2個のオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式

【化4】



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を；

Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b-$ (W^b は(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を；

kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を；
nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す請求項1記載の剤。

【請求項3】 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、
- (j)アミノ基、

- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基および
- (z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i) C_{6-14} アリール基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を、

R^1 および R^3 がそれぞれ(i)水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ または $-(C=S)NR^aR^b$ で表わされるアシル基(式中、 R^a は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、

(c)(a)ハロゲン原子、

- (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- (c) ニトロ基、
- (d) シアノ基、
- (e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および
- (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有し

ていてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基、または

(d) (a)ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

(e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(ff)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(ll)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(mm) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(nn)ホルミル基、(oo) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(pp) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシ基、(rr) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(uu)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xx) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、(zz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

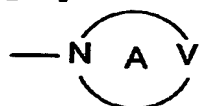
(i)ヒドロキシ基、

(j)アミノ基、

(k)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

- (l) ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - (m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
 - (n) ホルミル基、
 - (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
 - (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
 - (q) カルボキシ基、
 - (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 - (s) カルバモイル基、
 - (t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 - (u) ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 - (v) スルホ基、
 - (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 - (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 - (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基および
 - (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基から成る群 (C 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、 R^b は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) または
 - (iii) B 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい ① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を、
- R^2 および R^4 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) B 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または (iii) B 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し、
- R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に
- (i) 式

【化5】

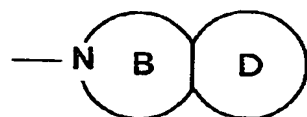


(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$ W^a または $>N-W$ で表わされる基

(Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 W^a は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

(ii) 式

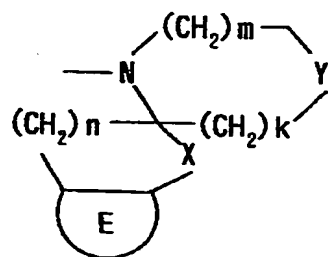
【化6】



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式

【化7】



(式中、E環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし10員芳香環を、

Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NW}^b-$ (W^b は(a)水素原子または(b)B群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を、

$k+m$ は1ないし4の整数を、 n は1ないし3の整数を示す)で表される含窒素複素環基を示す請求項1記載の剤。

【請求項4】 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i)ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基である請求項1記載の剤。

【請求項5】PおよびQがそれぞれ C_{1-6} アルキレン基である請求項1記載の剤。

【請求項6】 j が0である請求項1記載の剤。

【請求項7】 R^1 が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-15} アラルキル基または(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

R^2 が(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) C_{7-15} アラルキル基を示すか；あるいは、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

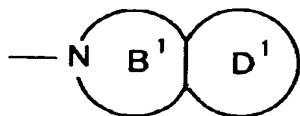
【化8】



(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>\text{O}$ 、 $>\text{C}(\text{W}^1)-\text{W}^{\text{a}1}$ または $>\text{N}-\text{W}^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(d)ピリジル基を示し、 $\text{W}^{\text{a}1}$ は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式

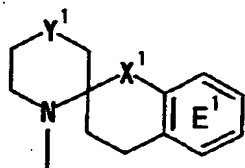
【化 9】



(式中、 B^1 環はオキシ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

【化 10】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成し、

R^3 が(i)水素原子、

(ii)式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d) C_{1-6} アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-6} シクロアルキル基または(e)ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、

(iii)式 $-CO-Alk_0-R^6$ [Alk_0 はヒドロキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を、 R^6 は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1

(iv)式

$$\text{---CO---Qa---} \begin{array}{c} \diagup \\ | \\ \text{N} \end{array} \text{---R}^7$$

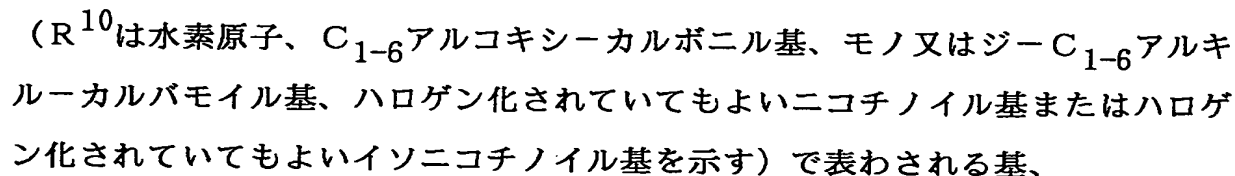
(v)式

$$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{R}^8)-$$

14

(vi)式 $-\text{COOR}^9$ (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

【化 1 3】

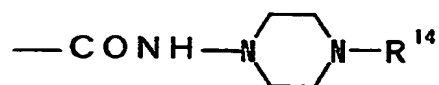


(ix)式

$$-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}-\text{R}^{13}$$

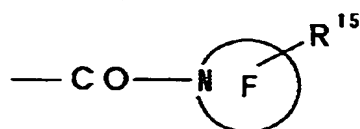
(x)式

【化 15】



(R^{14} は C_{1-6} アルキル基または C_{7-16} アラルキル基を示す) で表わされる基、
(xi)式

【化 16】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、
 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、
(xii)式

【化 17】



(R^{16} は(a)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(b)ホルミル基、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す) で表わされる基、

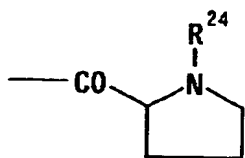
(xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R^{17} は(i)5ないし6員の複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基または(iii) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す) で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基、

(xvi)式

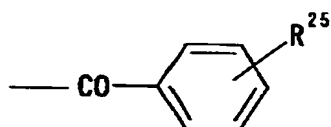
【化18】



〔R²⁴は水素原子またはC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル基を示す〕で表される基；

(xvii)式

【化19】



〔R²⁵は水素原子、C₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、ハロゲン原子、C₆₋₁₀アリールカルボニルアミノ基またはC₆₋₁₀アリールカルバモイル基を示す〕で表される基；

(xviii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

〔Alkは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁷は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；Alk₂およびAlk₃は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁸は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または水素原子を示す〕で表される基；

(xix)式 $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

〔Alk₂、Alk₃およびR²⁷は前記と同意義を；R²⁹は置換基をそれぞれ有していてもよい①C₆₋₁₀アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す〕で表される基；

(xx)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔Alk、R²⁷、Alk₂、Alk₃は前記と同意義を；R³⁰は水素原子、C₁₋₆アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基を；R³¹は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基を示す〕で表される基；

(xxi)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

[Alk、 R^{27} 、 Alk_2 、 Alk_3 および R^{31} 前記と同意義を； R^{32} は前記 R^{27} と同意義を示す] で表される基；

(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、 R^{27} 、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す] で表される基；または

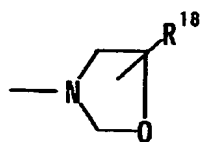
(xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す] で表される基を示し；

R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し；

あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に式

【化20】



(R^{18} はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい請求項1記載の剤。

【請求項8】 R^1 が(i) 5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-15} アラルキル基または(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

R^2 が(i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) C_{7-15} アラルキル基を示すか、あるいは、 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

【化21】

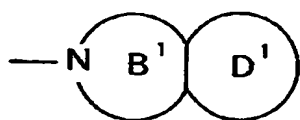


(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員

環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基または(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 W^{a1} は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式

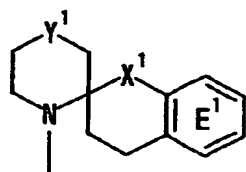
【化22】



(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

【化23】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

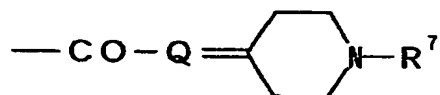
R^3 が(i)水素原子、(ii)式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-7} シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子およ

び硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、

(iii) 式 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{r^1}-\text{R}^6$ (r^1 は 1 ないし 3 の整数を、 R^6 は (a) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-3} アルキレンジオキシからなる群から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(b) C_{6-14} アリールオキシ基、(c) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の芳香族複素環基、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(e) カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(g) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよいアミノ基または (h) ヒドロキシを有していてもよい 5 ないし 6 員の環状アミノ基を示す) で表わされる基、

(iv) 式

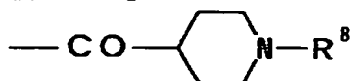
【化 2 4】



(Q は式 $-(\text{CH}_2)_s-$ (s は 1 ないし 3 の整数を示す) または $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_{10}$ (t は 0 ないし 2 の整数を示す) で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す) で表わされる基、

(v) 式

【化 2 5】



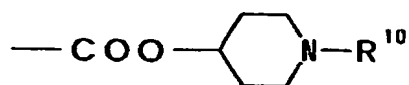
(R^8 は (a) 水素原子、(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(d) 式 $-\text{CO}-\text{R}^d$ (R^d はハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基を示す) で表わされる基、

(e)式 $-\text{CO}- (\text{CH}_2)_r - \text{R}^e$ (r は 1 ないし 3 の整数を、 R^e は C_{1-6} アルコキシカルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基を示す) で表わされる基または (f) $-\text{CONH}-\text{R}^f$ (R^f は C_{1-6} アルキル基または C_{6-14} アリール基を示す) を示す) で表わされる基、

(vi)式 $-\text{COOR}^g$ (R^g はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

(vii)式

【化 26】

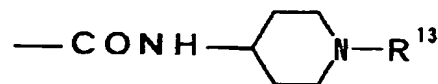


(R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

(viii)式 $-\text{CONR}^{11}-\text{R}^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^{12} は (a) ヒドロキシ、(b) アミノ、(c) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(d) C_{1-6} アルキルカルボニル、(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(f) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、(g) スルファモイルおよび (f) オキシ化されていてもよい 5 ないし 6 員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

【化 27】

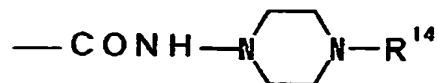


(R^{13} は (a) 水素原子、(b) ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{7-15} アラルキル基、(d) ハロゲンおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基または (e) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル基を示す)

で表わされる基、

(x)式

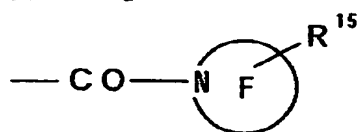
【化 28】



(R^{14} は C_{1-6} アルキル基または C_{7-15} アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi)式

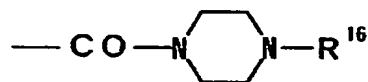
【化 29】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii)式

【化 30】



(R^{16} は(a)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(b)ホルミル基、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す) で表わされる基、

(xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R^{17} は(i)5ないし6員の含窒素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基または(iii) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す) で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、または

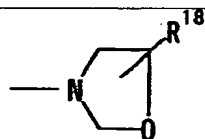
(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれ

る 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の複素環基で置換されている C₁₋₆ アルキル基を示し、

R⁴ が水素原子または C₁₋₆ アルキル基を示し、

あるいは R³ と R⁴ は隣接する窒素原子と共に式

【化 3 1】

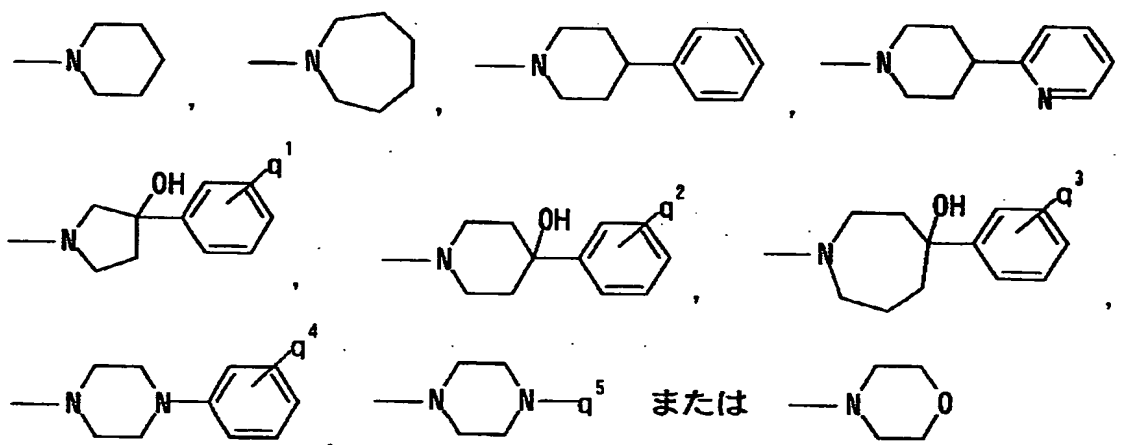


(R¹⁸ はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい請求項 1 記載の剤。

【請求項 9】 R¹ が R² が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

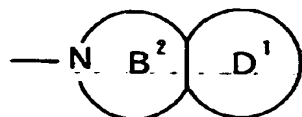
【化 3 2】



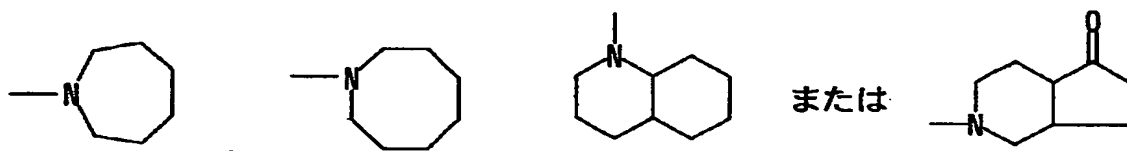
(式中、q¹ はハロゲン原子を、q² はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル基または C₁₋₆ アルコキシ基を、q³ はハロゲン原子を、q⁴ はハロゲン原子または C₁₋₆ アルコキシ基を、q⁵ は 1 ないし 2 個の C₆₋₁₀ アリール基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル基を示す)、

(ii) 式

【化 3 3】

(式中、 B^2 環は式

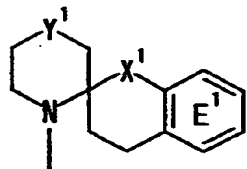
【化 3 4】



で表わされる環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

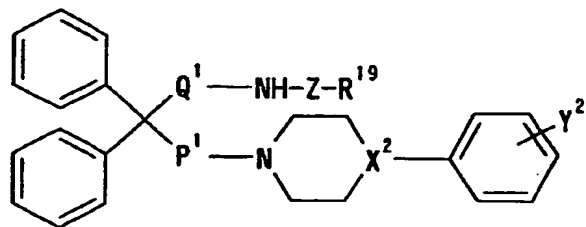
【化 3 5】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成する請求項1記載の剤。

【請求項10】化合物が式

【化 3 6】

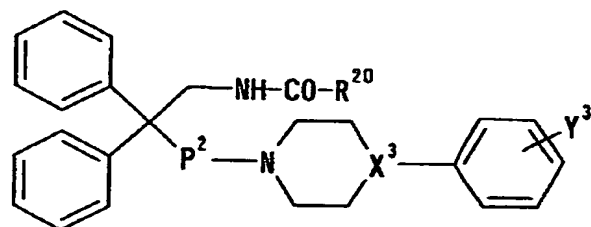


(式中、 R^{19} は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) C_{1-6} アルコキシ-カル

ボニル基、(iv)カルボキシル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノおよび C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(v)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基または(iv) C_{6-14} アリーロキシ基を； P^1 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^1 は C_{1-3} アルキレン基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； Y^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を；ZはCO、SOまたは SO_2 を示す]で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

【請求項11】化合物が式

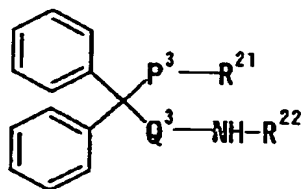
【化37】



〔式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノおよび C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を； P^2 は C_{1-3} アルキレン基を； X^3 はCH、C-OHまたはNを； Y^3 は水素原子またはハロゲン原子を示す〕で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

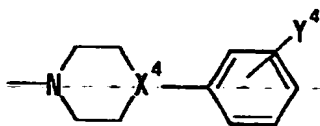
【請求項12】化合物が式

【化38】



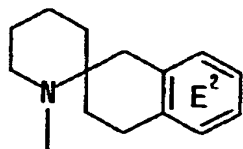
〔式中、 R^{21} は(i)式

【化 39】



(式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化 40】



(式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、

R^{22} は(i)水素原子、(ii) C_{7-15} アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(v) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基または(vi)1ないし4個の C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基を； P^3 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^3 は C_{1-3} アルキレン基を示す] で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

【請求項13】化合物が

1- (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) -4-フェニルピペリジン

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン]、

1- [5-アミノ-4- (4-メトキシフェニル) -4-フェニルペンチル] -4-フェニルピペリジン、

1- [5-アミノ-4, 4-ビス (4-クロロフェニル) ペンチル] -4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン、

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン]、

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - (7-アミノ-4, 4-ジフ

エニルヘプチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]、

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)
ペンタン 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミル
アミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩、

4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(ト
シルアミノ) ペンタン、

4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-
イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-
フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-
フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ
ン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-
1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン、

5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(
4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩、

4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)
ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ) ペンタン 2 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミル
アミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミル
アミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩、

4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)
) ヘキサン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホル
ミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミル
アミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2
2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]
]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ
シピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-
ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン
-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)
ペンタン、

5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2,
2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホル
ミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホ
ルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジ
ノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ
ペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ
キシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2

- 、 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩、
 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸、
 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア、
-
- N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩、
 フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリ
 ジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート、
 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
 ピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2 塩酸塩、
 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩、
 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩、
 N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2
 、 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル、
 ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2
 -オキソエチルカルバメート 塩酸塩、
 tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ
)-2-オキソエチルカルバメート、
 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩、
 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンス
 ルホンアミド 塩酸塩、
 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩
 、
 N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン
 2塩酸塩、
 N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベン

ジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベン
ジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベン
ジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフエンカルボ
キサミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミ
ド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチ
ル)アミン 2塩酸塩、または

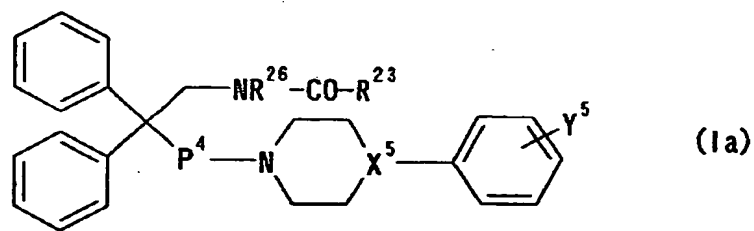
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチ
ルアミン 2塩酸塩である請求項1記載の剤。

【請求項14】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求
項1記載の剤。

【請求項15】肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項16】式

【化41】



〔式中、 R^{23} は C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノを有する C_{1-6} アル
キル基を； P^4 は C_{1-3} アルキレン基を； X^5 はCH、C-OHまたはNを； Y^5 は
水素原子またはハロゲン原子を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す
〕で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ。

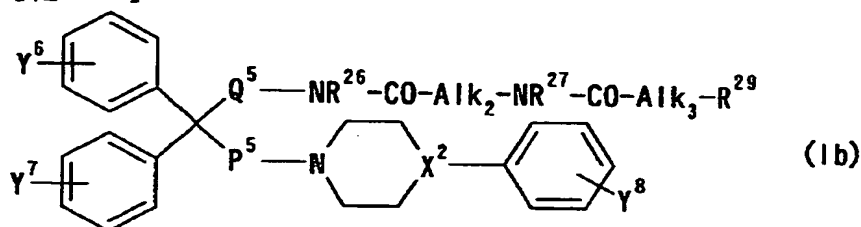
【請求項 17】 R^{26} が水素原子である請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】 ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩。

【請求項 19】 請求項 16 記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項 20】 式

【化 4 2】

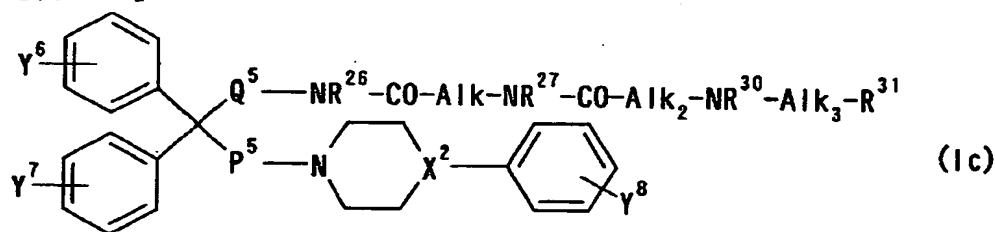


〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} は置換基をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の芳香族複素環基を； X^2 は CH 、 $C-OH$ または N を； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ。

【請求項 21】 請求項 20 記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項 22】 式

【化 4 3】



〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキ

ル基を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい
 C_{1-6} アルキル-カルボニル基を； Alk は置換基を有していてもよい C_{1-6} アル
 キレン基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換
 基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} は置換基を有していてもよい
 C_{6-10} アリール基を； X^2 は CH 、 $C-OH$ または N を； P^5 および Q^5 は同一ま
 たは異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水
 素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハ
 ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す] で表わされる化合物また
 はその塩あるいはプロドラッグ。

【請求項23】請求項22記載の化合物を含有してなる医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香族アミン誘導体含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、
 さらには、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤
 に関する。

【0002】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。
 そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につ
 ながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつ
 つある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なり
 スクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与え
 ることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエ
 ットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはスト
 レスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されてい
 る。

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発
 に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販さ

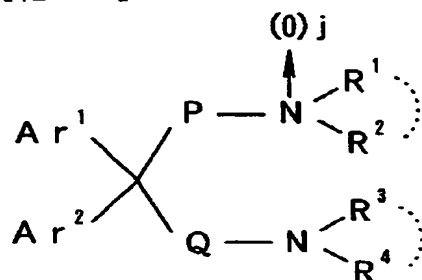
れている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（MCH）は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている〔ネイチャー（Nature）、396巻、670頁、1998年〕。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0003】

特開平8-253447号公報には、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する式

【化44】

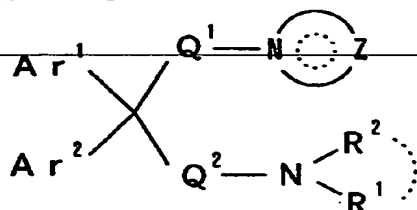


〔式中、式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基、 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい炭素数2個以上の2価の脂肪族炭化水素基、 R^1 および R^3 はそれぞれi) $-CO-R$ または $-CONH-R$ （ R は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表されるアシル基またはii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は0または1を示す。〕で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

【0004】

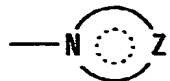
特開平10-81665号公報には、MIP-1 α /RANTES拮抗作用を有する式

【化45】



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、Q¹およびQ²はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆脂肪族炭化水素基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルキル-カルボニル基を、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を、あるいはR¹およびR²は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、式

【化46】



で表わされる基は置換基を有していてもよい単環性または縮合含窒素複素環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

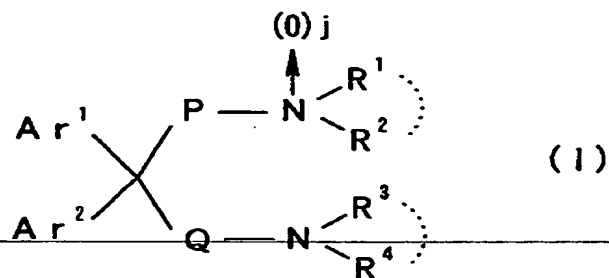
しかしながら、医薬品として十分満足できる優れたMCH拮抗作用を有する化合物は未だ見出されていない。そこで、優れたMCH拮抗作用を有する臨床上有用かつ安全な化合物の開発が待たれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、MCH拮抗作用を示す化合物を求めて、鋭意種々検討した結果、式

【化 4 7】



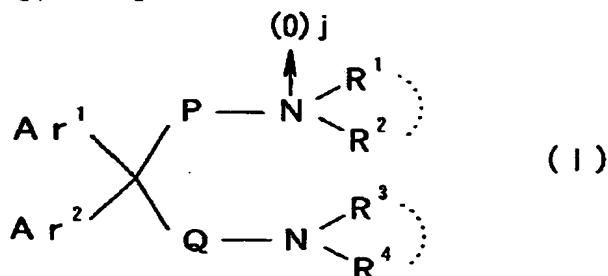
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、 j は0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩が、環状の置換基の有無あるいは種類に影響される事なく、予想外にも優れたMCH拮抗作用を有し、しかも低毒性で、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤などとして臨床上有用であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

〔1〕式

【化 4 8】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有し

てなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

[2] Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、
- (j)アミノ基、
- (k)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n)ホルミル基、
- (o)ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q)カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s)カルバモイル基、
- (t) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v)スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

(y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、

(z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、

(aa) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル基、

(ab) ハロゲン化されていてもよい 5 ないし 6 員の複素環-カルボニル基、

(ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、

(ad) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基、および

(ae) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基から成る群 (A a 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合芳香族複素環基を

P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい 2 価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を；

R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ 、 $-(C=S)NR^aR^b$ 、 $-SONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO-O-R^a$ または $-SO_2-O-R^a$ で表わされるアシル基 [式中、 R^a は (A) 水素原子； (B) カルボキシル基；

(C) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

- (i) ヒドロキシ基、
- (j) アミノ基、
- (k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシル基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、
- (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員の複素環基、
- (aa) ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (ab) スルファモイル基、
- (ac) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (ad) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、
- (ae) C_{7-16} アラルキルオキシ基、
- (af) C_{6-10} アリール-カルボニル基、
- (ag) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、

(ah) C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基および

(ai) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、から成る群 (B a 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基；

(D) (a) A a 群から選ばれる置換基、

(b) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基、

(c) オキシ基および

(d) チオキシ基からなる群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基；または

(E) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を；

R^b は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す] または

(iii) B a 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を；

R^2 および R^4 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または (iii) B a 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し；

R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

【化 4 9】

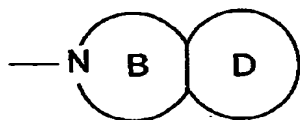


(式中、A 環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、V は式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W) - W^a$ または $>N - W$ で表わされる基 (W は (a) 水素原子、(b) B 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していても

よい①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基または(c) A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、W^aは水素原子、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルキル基を示す)、

(ii) 式

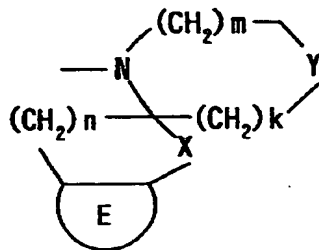
【化50】



(式中、B環は1または2個のオキシ基または1ないし5個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式

【化51】



(式中、E環はA a群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を；

Xは-CH₂-、-CO-または-CH(OH)-を；

Yは-CH₂-、-O-または-NW^b- (W^bは(a)水素原子または(b)B a群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を；

kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつk+mは1ないし4の整数を；

nは1ないし3の整数を示す) で表される基を示す第〔1〕項記載の剤；

〔3〕Ar¹およびAr²がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、
- (j)アミノ基、
- (k)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (l)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、
- (m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n)ホルミル基、
- (o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q)カルボキシ基、
- (r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (s)カルバモイル基、
- (t)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (u)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
- (v)スルホ基、
- (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (y)上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基および
- (z)上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i) C_{6-14} アリール基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、

硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員の単環性または縮合芳香族複素環基を、

P および Q がそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を

R^1 および R^3 がそれぞれ (i) 水素原子、(ii) $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ または $-(C=S)NR^aR^b$ で表わされるアシル基 (式中、 R^a は (a) 水素原子、(b) カルボキシ基、

(c) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

(j) アミノ基、

(k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(m) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

(o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシ基、

(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(s) カルバモイル基、

(t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、

- (u) ジー C_{1-6} アルキルカルバモイル基、
 (v) スルホ基、
 (w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
~~(y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、~~
 (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および
 (zz) 前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基、または
- (d) (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、
 (c) ニトロ基、
 (d) シアノ基、
 (e) (aa) ハロゲン原子、(bb) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(cc) ニトロ基、(dd) シアノ基、(ee) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(ff) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(gg) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(hh) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(ii) ヒドロキシ基、(jj) アミノ基、(kk) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(ll) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(mm) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、(nn) ホルミル基、(oo) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(pp) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、(qq) カルボキシ基、(rr) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(ss) カルバモイル基、(tt) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(uu) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(vv) スルホ基、(ww) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xx) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(yy) 前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、(zz) 前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1な

いし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基および (zzz) 前記 (aa) ないし (xx) から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(f) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(h) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(i) ヒドロキシ基、

(j) アミノ基、

(k) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(l) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、

(m) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

(o) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(p) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシ基、

(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(s) カルバモイル基、

(t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、

(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、

(v) スルホ基、

(w) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(x) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

(y) 前記 (a) ないし (x) から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基および

(z) 前記 (a) ないし (x) から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ基から成る群 (C 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、 R^b

は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) または

(iii) B 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基を、

R^2 および R^4 がそれぞれ(i)水素原子、(ii)B 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(iii)B 群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基を示し、

R^1 と R^2 または R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

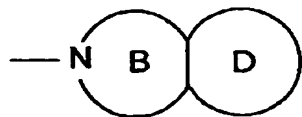
【化 5 2】



(式中、A 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、V は式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (W は (a) 水素原子、(b) B 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基または (c) A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、 W^a は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

(ii) 式

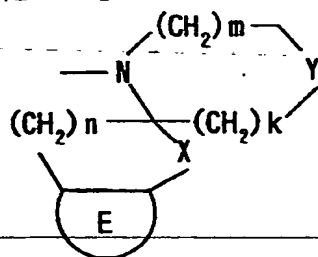
【化 5 3】



(式中、B 環はオキソ基または 1 ないし 5 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または 2 環性の 4 ないし 12 員環を、D 環は A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい 4 ないし 12 員芳香環を示す) または

(iii) 式

【化 5 4】



(式中、E 環は A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい 5 ないし 10 員芳香環を、

X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ を、

Y は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NW}^b-$ (W^b は (a) 水素原子または (b) B 群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を、

$k+m$ は 1 ないし 4 の整数を、 n は 1 ないし 3 の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す第〔1〕項記載の剤；

〔4〕 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ (i) ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の複素環基である第〔1〕項記載の剤；

〔5〕 P および Q がそれぞれ C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の剤；

〔6〕 j が 0 である第〔1〕項記載の剤；

〔7〕 R^1 が (i) 5 ないし 6 員の含窒素複素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{7-15} アラルキル基または (iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を；

R^2 が (i) 水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または (iii) C_{7-15} アラルキル基を示すか；あるいは、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

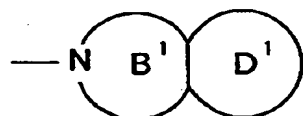
【化 5 5】



(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C(W^1)-W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(d)ピリジル基を示し、 W^{a1} は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式

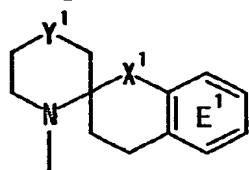
【化56】



(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

【化57】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

R^3 が(i)水素原子、

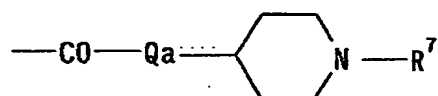
(ii) 式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d) C_{1-6} アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-6} シ

クロアルキル基または(e)ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、

(iii)式 $-CO-Alk_0-R^6$ [Alk_0 はヒドロキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を、 R^6 は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルキレンジオキシおよび C_{6-10} アリール基からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(b) C_{6-10} アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(g) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基、(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし7員の複素環基、(i) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(j) C_{6-10} アリール-カルボニル基または(k) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基を示す]で表わされる基、

(iv)式

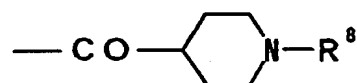
【化58】



(Qa は式 $-(CH_2)_s-$ (s は1ないし3の整数を示す)または $-(CH_2)_t-CH=$ (t は0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

(v)式

【化59】



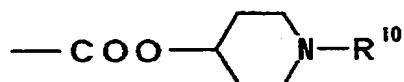
(R^8 は(a)水素原子、(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモノ

—又はジ—C₁₋₆アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(c)C₁₋₆アルコキシ—カルボニル基、(d)式 —CO—R^d (R^dはハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、(e)式 —CO—(CH₂)_{r¹}—R^e (r¹は1ないし3の整数を、R^eはC₁₋₆アルコキシ—カルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f)—CONH—R^f (R^fはC₁₋₆アルキル基またはC₆₋₁₄アリール基を示す) を示す) で表わされる基、

(vi)式 —COOR⁹ (R⁹はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す) で表わされる基、

(vii)式

【化60】

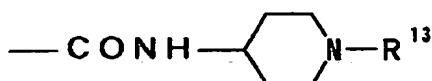


(R¹⁰は水素原子、C₁₋₆アルコキシ—カルボニル基、モノ又はジ—C₁₋₆アルキル—カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

(viii)式 —CONR¹¹—R¹² (R¹¹は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を、R¹²は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ—又はジ—C₁₋₆アルキル—アミノ、(d)C₁₋₆アルキル—カルボニル、(e)C₁₋₆アルコキシ—カルボニル、(f)C₁₋₆アルキル—カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(h)オキシ化されていてもよい5ないし7員の複素環基、および(i)C₆₋₁₄アリール基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

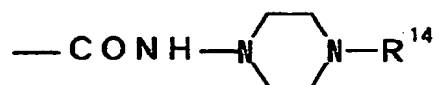
【化61】



(R¹³は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基、(c)C₇₋₁₆アラルキル基、(d)ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基または(e)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルバモイル基を示す)で表わされる基、

(x)式

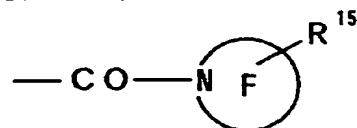
【化62】



(R¹⁴はC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₆アラルキル基を示す)で表わされる基、

(xi)式

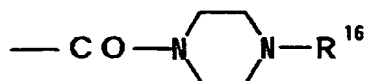
【化63】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基を、R¹⁵は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基を示す)で表わされる基、

(xii)式

【化64】



(R¹⁶は(a)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C₁₋₆アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す)で表わされる基、

(xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R¹⁷は(i)5ないし6員の複素環基を有していてもよ

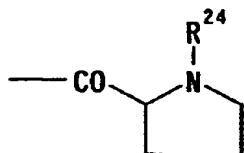
いC₁₋₆アルキル基、(ii)C₂₋₆アルケニル基または(iii)C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す)で表わされる基、

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基、

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基、

(xvi)式

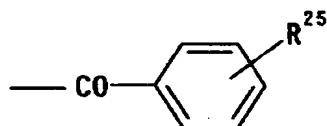
【化65】



〔R²⁴は水素原子またはC₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基を示す〕で表される基；

(xvii)式

【化66】



〔R²⁵は水素原子、C₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、ハロゲン原子、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基またはC₆₋₁₀アリール-カルバモイル基を示す〕で表される基；

(xviii)式 $-CO-Alk-NR^{27}-CO-Alk_2-O-Alk_3-R^{28}$

〔Alkは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁷は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；Alk₂およびAlk₃は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁸は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または水素原子を示す〕で表される基；

(xix)式 $-CO-Alk_2-NR^{27}-CO-Alk_3-R^{29}$

〔Alk₂、Alk₃およびR²⁷は前記と同意義を；R²⁹は置換基をそれぞれ有し

ていてもよい①C₆₋₁₀アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基を示す]で表される基；

(xx)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

[Alk、R²⁷、Alk₂、Alk₃は前記と同意義を；R³⁰は水素原子、C₁₋₆

アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基を；R³¹は置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基を示す]で表される基；

(xxi)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

[Alk、R²⁷、Alk₂、Alk₃およびR³¹前記と同意義を；R³²は前記R²⁷と同意義を示す]で表される基；

(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、R²⁷、Alk₂およびR³¹は前記と同意義を示す]で表される基；または

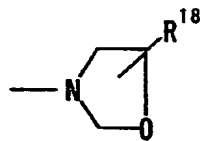
(xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

[Alk、Alk₂およびR³¹は前記と同意義を示す]で表される基を示し；

R⁴が水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示し；

あるいはR³とR⁴は隣接する窒素原子と共に式

【化67】



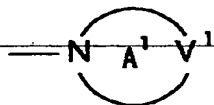
(R¹⁸はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示す)で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤；

〔8〕R¹が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたはC₁₋₆アルコキシ-カルボニルを有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基または(iii)C₁₋₆アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

R^2 が(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基または(iii) C_{7-15} アラルキル基を示すか、あるいは、 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

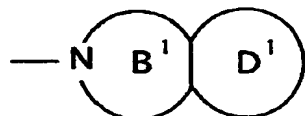
【化 6 8】



(式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$ (W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい C_{6-14} アリール基または(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 W^{a1} は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式

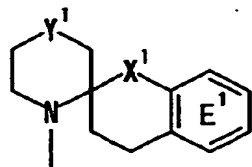
【化 6 9】



(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)または

(iii) 式

【化 7 0】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、

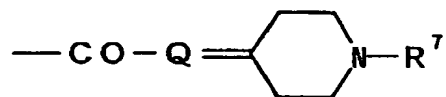
アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

R^3 が(i)水素原子、(ii)式 $-CO-R^5$ (R^5 は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) C_{1-6} アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した C_{5-7} シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、

(iii)式 $-CO-(CH_2)_r-R^6$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^6 は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-3} アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(b) C_{6-14} アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(g) C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、

(iv)式

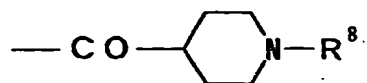
【化71】



(Q は式 $-(CH_2)_s-$ (s は1ないし3の整数を示す) または $-(CH_2)_t-CH=$ (t は0ないし2の整数を示す) で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

(v)式

【化 7 2】



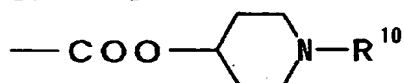
(R^8 は(a)水素原子、(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノホリノおよびモノ
 —又はジ— C_{1-6} アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していても
 よい C_{1-6} アルキル基、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(d)式 —CO—R^d
 (R^d はハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリール基または炭素原子以外
 に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を
 含有する5ないし6員の複素環基を示す)で表わされる基、

(e)式 $\text{—CO—(CH}_2\text{)}_{r^1}\text{—R}^e$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^e は C_{1-6} ア
 ルコキシカルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原
 子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を
 示す)で表わされる基または(f) —CONH—R^f (R^f は C_{1-6} アルキル基または
 C_{6-14} アリール基を示す)を示す)で表わされる基、

(vi)式 —COOR^9 (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示
 す)で表わされる基、

(vii)式

【化 7 3】

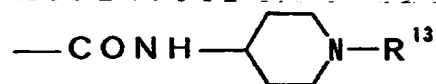


(R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ又はジ— C_{1-6} アルキ
 ルカルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲ
 ン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す)で表わされる基、

(viii)式 $\text{—CONR}^{11}\text{—R}^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^{12}
 R^{12} は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ—又はジ— C_{1-6} アルキルアミノ、(d)
 C_{1-6} アルキルカルボニル、(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(f) C_{1-6} アル
 キルカルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(f)オキシ化されていてもよ
 い5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい
 C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

(ix)式

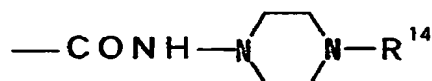
【化 7 4】



(R¹³は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基、(c)C₇₋₁₅アラルキル基、(d)ハロゲンおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基または(e)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキルカルバモイル基を示す)で表わされる基、

(x)式

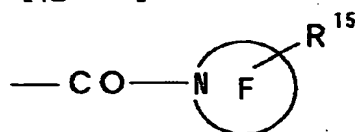
【化 7 5】



(R¹⁴はC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₅アラルキル基を示す)で表わされる基、

(xi)式

【化 7 6】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、R¹⁵は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基を示す)で表わされる基、

(xii)式

【化 7 7】



(R¹⁶は(a)ヒドロキシおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(b)ホルミル基、(c)C₁₋₆アル

コキシ-カルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を有する 5 ないし 6 員の複素環-カルボニル基を示す) で表わされる基、

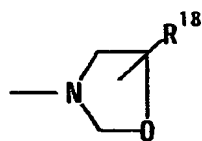
(xiii) 式 $-\text{SO}_2-\text{R}^{17}$ (R^{17} は(i) 5 ないし 6 員の含窒素環基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基または(iii) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す) で表わされる基、

(xiv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{7-16} アラルキル基、または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の複素環基で置換されている C_{1-6} アルキル基を示し、

R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、
あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に式

【化 7 8】

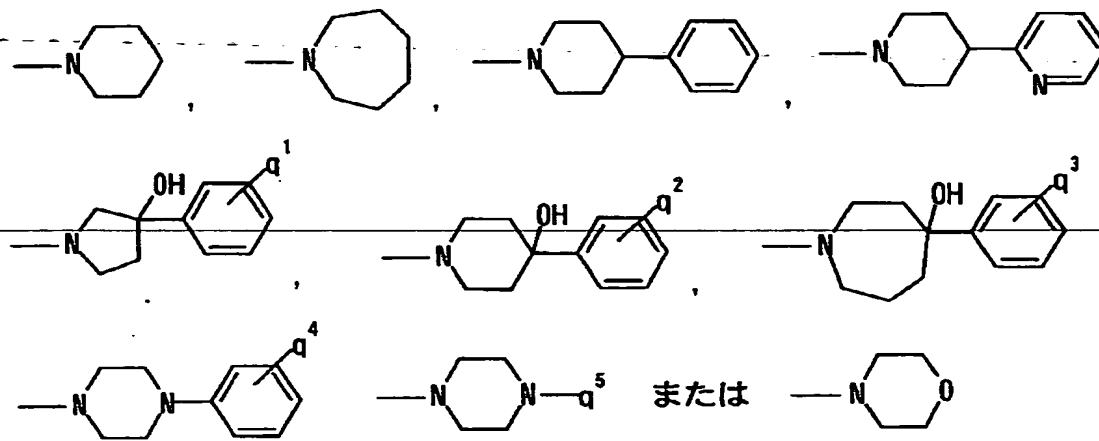


(R^{18} はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤；

〔9〕 R^1 が R^2 が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

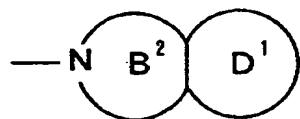
【化 79】



(式中、 q^1 はハロゲン原子を、 q^2 はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^3 はハロゲン原子を、 q^4 はハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を、 q^5 は1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、

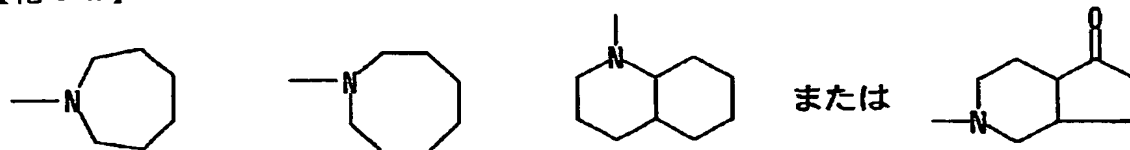
(ii) 式

【化 80】



(式中、 B^2 環は式

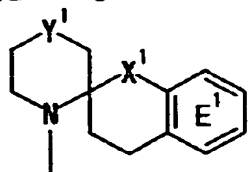
【化 81】



で表わされる環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

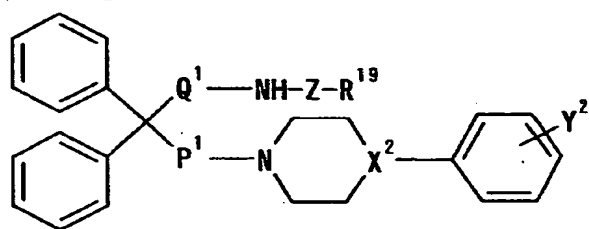
【化 8 2】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成する第〔1〕項記載の剤；

〔10〕化合物が式

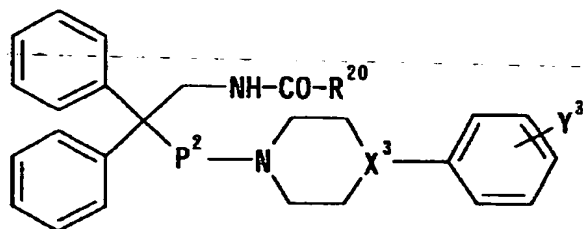
【化 8 3】



〔式中、 R^{19} は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノおよび C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(v)モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基または(iv) C_{6-14} アリアルオキシ基を； P^1 は C_{1-3} アルキレン基を； Q^1 は C_{1-3} アルキレン基を； X^2 はCH、 $C-OH$ またはNを； Y^2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を；ZはCO、SOまたは SO_2 を示す〕で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤；

〔11〕化合物が式

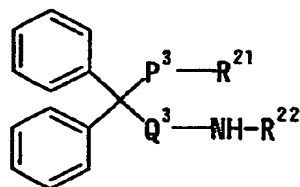
【化 8 4】



〔式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノおよび C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を； P^2 は C_{1-3} アルキレン基を； X^3 はCH、C-OHまたはNを； Y^3 は水素原子またはハロゲン原子を示す〕で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤；

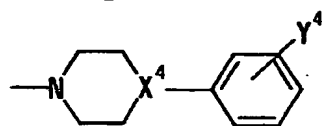
〔12〕化合物が式

【化 8 5】



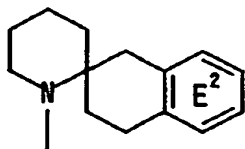
〔式中、 R^{21} は(i)式

【化 8 6】



(式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化 8 7】



(式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、

R²²は(i)水素原子、(ii)C₇₋₁₅アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv)C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(v)C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル基または(vi)1ないし4個のC₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₄アリール-スルホニル基を；P³はC₁₋₃アルキレン基を；Q³はC₁₋₃アルキレン基を示す]で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤；

〔13〕化合物が

1-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ〔ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン〕、

1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン、

1-[5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4,4-ジフェニルヘキシル)スピロ〔ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン〕、

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)スピロ〔ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン〕、

4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ)ペンタン、

4,4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4

ーフェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩、

4- (4-クロロフェニル) -1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩、

4- (4-クロロフェニル) -1- [4- (ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル] -5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン、

5-ホルミルアミノ-4- (4-メトキシフェニル) -4-フェニル-1- (4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩、

4, 4-ビス (4-クロロフェニル) -1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -5- (ホルミルアミノ) ペンタン 2塩酸塩、

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩、

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩、

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペリジノ) -6- (トシルアミノ) ヘキサン 塩酸塩、

5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5- (4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ) -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5- [4- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5- [4- (4-クロロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン、

5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]カルバメート、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンタン 2塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2

、 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2

、 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2

、 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル、

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩、

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート、

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩、または

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチ

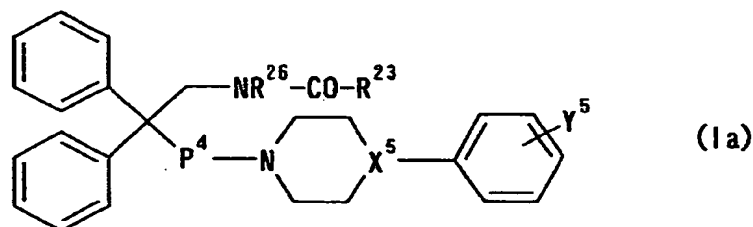
ルアミン 2塩酸塩である第〔1〕項記載の剤；

〔14〕メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤；

〔15〕肥満症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤；

〔16〕式

〔化88〕



〔式中、 R^{23} は C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノを有する C_{1-6} アルキル基を； P^4 は C_{1-3} アルキレン基を； X^5 はCH、C-OHまたはNを； Y^5 は水素原子またはハロゲン原子を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ；

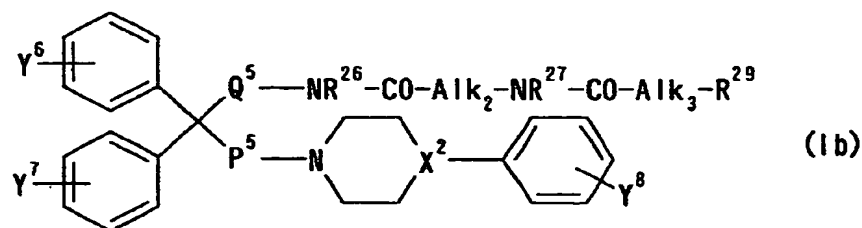
〔17〕 R^{26} が水素原子である第〔16〕項記載の化合物；

〔18〕ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩；

〔19〕第〔16〕項記載の化合物を含有してなる医薬；

〔20〕式

〔化89〕



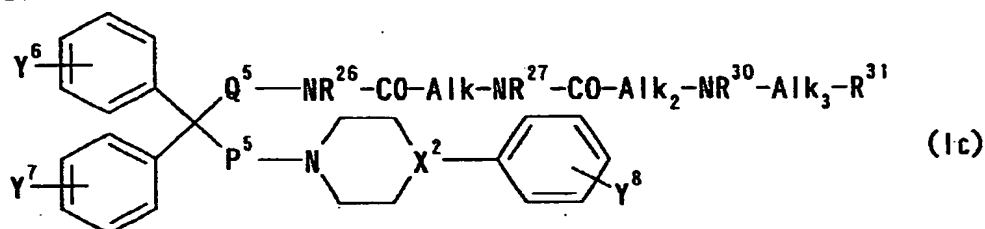
〔式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； Alk_2 および Alk_3 は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{29} は置換基をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の

芳香族複素環基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ；

[21] 第[20]項記載の化合物を含有してなる医薬；

[22] 式

[化90]



[式中、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基を；Alkは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を；Alk₂およびAlk₃は、同一または異なって、結合手または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を； R^{31} は置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基を； X^2 はCH、C-OHまたはNを； P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ；および

[23] 第[22]項記載の化合物を含有してなる医薬、を提供する。

[0008]

Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」としては、例えば、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが用いられ、特に、芳香族炭化水素基が好ましい。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数が6ないし14個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基などが用いられ、具体的には、フェニル、

1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、アンスリルなどのC₆₋₁₄アリール基などが用いられ、特に、フェニルが汎用される。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる好ましくは1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2

個）含む5ないし14員の単環性または縮合（例、2環性、3環性）芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、チオフェン、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾ〔b〕フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、チアントレン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環あるいはこれらの環（好ましくは、前記した単環の複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）の芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環等）と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられる。なかでも、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾ〔b〕フラニル、2-チエニル、3-チエニルなどがあげられる。さらに好ましくは、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、2-ベンゾチアゾリルなどの炭素

原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）芳香族複素環基などが用いられる。なかでも、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 個）のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環基などが汎用される。

【0009】

$A r^1$ および $A r^2$ で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）； C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；ヒドロキシ基；アミノ基；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）；ホルミル基；ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）； C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）；カルボキシ基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）；カルバモイル基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；スルホ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）； C_{1-6} アル

キルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）； C_{6-10} アリール基（例えばフェニル、ナフタレンなど）； C_{6-10} アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリールーカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）；ハロゲン化されていてもよい5ないし6員の複素環ーカルボニル基〔好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環ーカルボニル基（例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、モルホリノカルボニルなど）〕； C_{1-6} アルコキシーカルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなど）； C_{6-10} アリールーカルボニルアミノ基（例えばベンゾイルアミノなど）； C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニルなど）などが用いられる。

前記 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基は、それぞれハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノー C_{1-6} アルキルアミノ、ジー C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルーカルボニルアミノ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、カルバモイル、モノー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、スルホ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

Ar^1 および Ar^2 で表わされる「芳香族基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基をその環上の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

【0010】

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし4個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基(例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなど)などが用いられる。

【0011】

R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが

用いられる。具体的には、例えば、以下のような炭素数1ないし16個の鎖状、分枝状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、
- b) C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど）、
- c) C_{2-6} アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど）、
- d) C_{3-6} シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、該 C_{3-6} シクロアルキル基は、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシなど）を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい、
- e) C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-インデニル、2-アンスリルなど）、特にフェニル基、
- f) C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）、特にベンジル基。

【0012】

R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ

、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 C_{6-10} アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなど)、 C_{6-10} アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど)、5ないし7員の複素環基[例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし7員の複素環基(例えば1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリルなど)またはその縮合環基(例えばベンゼン環との縮合環基など)]、ジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、スルファモイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなど)、 C_{6-10} アリール-カルボニル基(例えば、ベンゾイルなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシなど)、 C_{6-10} アリール-カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノなど)、 C_{6-10} アリール-カルバモイ

ル基（例えば、フェニルカルバモイルなど）などが用いられる。

上記C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、スルホ、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

R¹およびR³で表される「炭化水素基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

【0013】

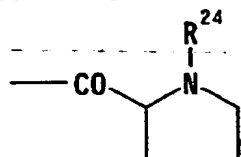
R¹およびR³で表される「アシル基」としては、例えば、-CO-R^a、-CONR^aR^b、-SO-R^a、-SO₂-R^a、-CONR^aR^b、-COO-R^a、-(C=S)O-R^a、-(C=S)NR^aR^b、-SONR^aR^b、-SO₂NR^aR^b、-SO-O-R^a、-SO₂-O-R^a（R^aは水素原子、カルボキシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基を示し、R^bは水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）などで表わされる基が用いられる。特に、-CO-R^a、-CONH-R^aなどが好ましい。

【0014】

また、R³で表される「アシル基」としては、

(xvi)式

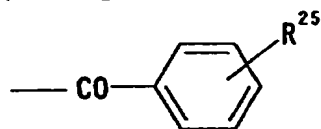
【化 9 1】



〔R²⁴は水素原子またはC₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）を示す〕で表される基；

(xvii)式

【化 9 2】



〔R²⁵は水素原子、C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、C₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、ハロゲン原子（例、臭素）、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）またはC₆₋₁₀アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）を示す〕で表される基；

(xviii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

〔Alkは置換基（例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁷は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；Alk₂およびAlk₃は、同一または異なって、結合手または置換基（例、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を；R²⁸は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）または水素原子を示す〕で表される基；

(xix)式 $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

〔Alk₂、Alk₃およびR²⁷は前記と同意義を；R²⁹は置換基（例、ニトロ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、ヒド

ロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）をそれぞれ有していてもよい① C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）または②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の芳香族複素環基（例、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ピロリル）を示す] で表される基；

(xx)式 $-CO-Alk-NR^{27}-CO-Alk_2-NR^{30}-Alk_3-R^{31}$
 [Alk、 R^{27} 、 Alk_2 、 Alk_3 は前記と同意義を； R^{30} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、トリフルオロメチルカルボニル）を； R^{31} は置換基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール基（例、フェニル）など）を有していてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル）を示す] で表される基；

(xxi)式 $-CO-Alk-NR^{27}-CO-Alk_2-NR^{32}-CO-O-Alk_3-R^{31}$
 [Alk、 R^{27} 、 Alk_2 、 Alk_3 および R^{31} 前記と同意義を； R^{32} は前記 R^{27} と同意義を示す] で表される基；

(xxii)式 $-CO-Alk-CO-NR^{27}-Alk_2-R^{31}$

[Alk、 R^{27} 、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す] で表される基；

(xxiii)式 $-CO-Alk-O-CO-O-Alk_2-R^{31}$

[Alk、 Alk_2 および R^{31} は前記と同意義を示す] で表される基なども挙げられる。

【0015】

前記 R^a で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R^a で表わされる「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた 1 種または 2 種、好ましくは、1 個ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）複

素環基（例えば、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、1-、2-、3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニルなどの非芳香族複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどの芳香族複素環基など）などが用いられる。なかでも、1-、2-、3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニルなどの非芳香族複素環基が好ましく、特に、1-または4-ピペリジニル、1-ピペラジニルなどが好適である。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i) 前記 A_r^1 および A_r^2 で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基、(ii) 前記 R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、(iii) オキソ基、(iv) チオキソ基などが用いられる。

【0016】

R^b で表される「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基が用いられる。

R^2 および R^4 で表される「アルキル基」としては、例えば、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが用いられる。

該「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

【0017】

R^2 および R^4 で表される「アルキルカルボニル基」としては、例えば、低級アルキルカルボニル基などが用いられ、具体的には、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニルなどの C_{1-6} アル

キルカルボニル基などが好ましい。

該「アルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、前記 R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

前記 $A1k$ 、 $A1k_2$ および $A1k_3$ で示される C_{1-6} アルキレン基としては、例えば後述の P または Q として例示するものが挙げられる。

【0018】

P および Q で表される「炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよい2価の脂肪族炭化水素基」における「2価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ取り除いてできる2価の基などを示し、なかでも炭素数が6以下のものが好ましい。具体的には、

(i) アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_6-$ など）、

(ii) アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、

(iii) アルキニレン基（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ など）などが用いられる。好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンなど）、 C_{2-6} アルケニレン基（例えば、ビニレン、プロペニレンなど）、 C_{2-6} アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレンなど）などが汎用される。さらに好ましくは C_{2-6} アルキレン基である。

該「2価の脂肪族炭化水素基」は、さらに炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよく、オキシ基やチオキシ基で置換されていてもよい。

具体的には、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-$ などが用いられる。

【0019】

R^1 と R^2 、および R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」における「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、結合部分の窒素原子以外のヘテロ原子として、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1または2種、好ましくは1ないし3個を含んでいてもよい単環性もしくは縮合の3ないし9員、好ましくは5ないし7員の含窒素複素環基（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジルなど）などが用いられる。

該「単環性もしくは縮合含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 Ar^1 および Ar^2 が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

【0020】

該「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては

、例えば

(i)式

【化93】

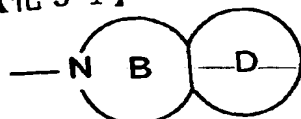


(式中、A環は1または2個のヒドロキシ基またはオキシ基で置換されていてもよい4ないし8員環；Vは式 $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基（Wは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 W^a は水素原子、ヒドロキシ基または C_1 -6アルキル基を示す）を示す）で表わされる基、

【0021】

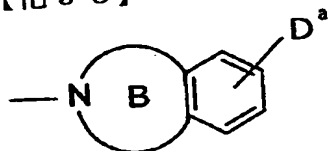
(ii)式

【化94】



(式中、B環は1または2個のオキシ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、D環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) で表わされる基、好ましくは、式

【化95】

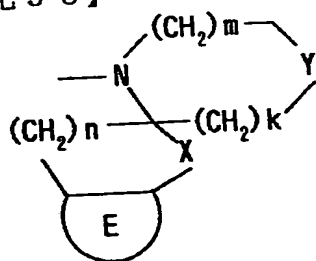


(式中、B環は1または2個のオキシ基または1ないし5個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環を、 D^a はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ基、アミノ基または C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなど)を示す) で表わされる基、

【0022】

(iii) 式

【化96】



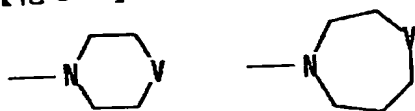
(式中、E環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を、Xは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CH(OH)-$ を、Yは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NW^b$ を、 $(W^b$ は水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す) を、kおよびmはそれぞれ0ないし4の整数を、かつ $k+m$ は1ないし4の整数を、nは1ないし3の整数を示す) で表わされる基、または

(iv) 置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基などが用いられ、上記の中では、例えば (i)、(ii) または (iii) などが好ましく、さらに (i) または (iii) などが好ましい。特に (iii) が好ましい。

【0023】

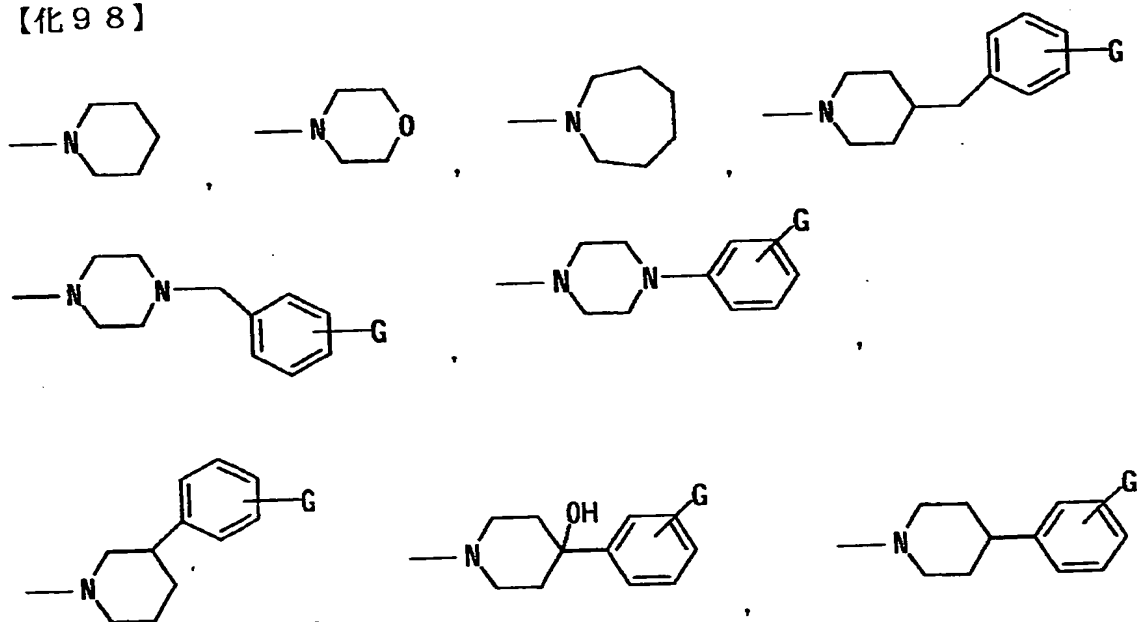
Aで表される「1または2個の水ドロキシ基またはオキシ基で置換されていてもよい4ないし8員環」としては、例えば、式

【化97】



(Vは前記と同意義を示す) で表される基、好ましくは、式

【化98】



(Vは前記と同意義を、Gはハロゲン原子(例、フッ素、塩素など)、 C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルなど)、水素原子、シアノ基などを示す) などが汎用される。

Gは、好ましくは、フッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロ

ピル、イソプロピルなどの C_{1-6} アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの C_{1-6} アルコキシ基などである。

【0024】

Wで表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記した R^1 および R^3 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられ、特に、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニルなど）、 C_{7-16} アラルキル基（例えば、ベンジルなど）などが好ましい。

この炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した R^1 および R^3 で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが挙げられる。

Wで表される「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基などが用いられる。具体的には、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、1-、2-、3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどが挙げられ、なかでも芳香族のものが好ましい。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニルなど）などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが同様の個数用いられる。

W^a で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル

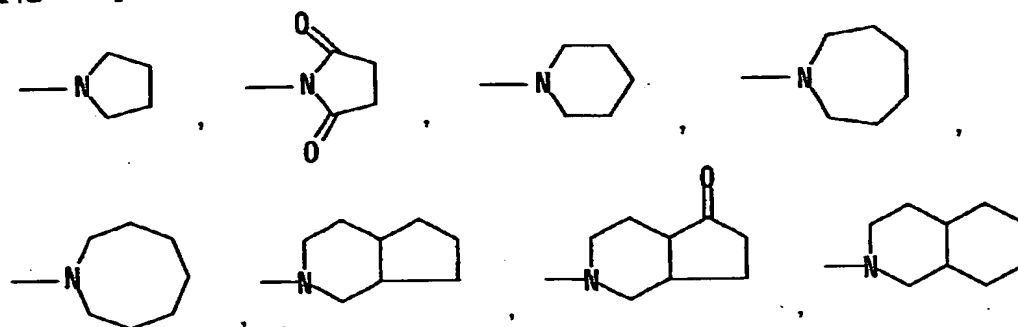
、ヘキシルなどが挙げられる。W^aは好ましくは水素原子またはヒドロキシ基である。

【0025】

Bで表される「1または2個のオキシ基または1ないし5個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の4ないし12員環」としては、

例えば

【化99】

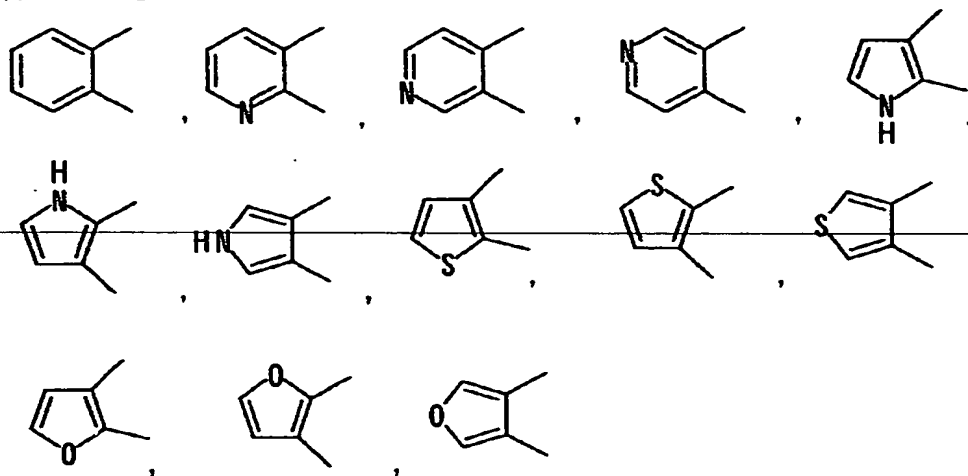


などが用いられる。

【0026】

DおよびEで表される「4ないし12員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、4ないし12員（好ましくは、5ないし10員）の芳香族複素環（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール環など）などが用いられ、具体的には、

【化 1 0 0】



などが好ましい。D環としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。E環としては、例えばベンゼン環が好ましい。

【0 0 2 7】

該「4ないし12員芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 $A r^1$ および $A r^2$ で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが同様の個数用いられる。

W^b で示される「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

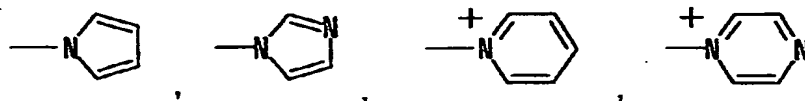
該「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、1～3個のハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5または6員複素環基（例、チエニル、フ

リル、ピリジルなど)などが用いられる。

【0028】

該「含窒素芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、

【化101】



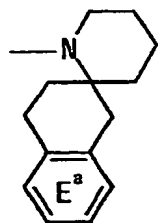
などが挙げられる。カウンターイオンを必要とする場合、例えば、ハロゲンイオン(例えば、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど)などが用いられる。

該「含窒素芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記 Ar^1 および Ar^2 で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0029】

前記した中でも、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、(i)式

【化102】



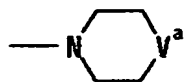
(式中、 E^a 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、好ましくは、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルア

ミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基から成る群から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環などである)で表わされる基、または

【0030】

(ii) 式

【化103】



(式中、 V^a は式 $>C(W)-W^a$ または $>N-W$ で表わされる基(Wは(a)水素原子;(b)ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および5ないし7員の複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジルなど)から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい① C_{1-6} アルキル基、② C_{2-6} アルケニル基、③ C_{2-6} アルキニル基、④ C_{3-6} シクロアルキル基、⑤ C_{6-14} アリール基または⑥ C_{7-16} アラルキル基;または(c)ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_1

-C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリールオキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から成る群から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を； W^a は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す）で表わされる基などが好ましい。

Wとしては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよい C_{6-14} アリール基または C_{7-16} アラルキル基などが好ましい。とりわけ、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基などが好ましい。

【0031】

前記した中でも、 Ar^1 および Ar^2 で表される芳香族基としては、それぞれ C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル基など）または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好ましく、特に、 C_{6-10} アリール基（例えば、フェニル基など）が好適である。

Ar^1 および Ar^2 としては、例えば、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基

、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい (i) C_{6-14} アリール基 (特に、フェニル基) または (i) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の (単環式または2環式) 芳香族複素環基 (特に、チエニル基) などが好ましく、なかでも、(i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基 (特に、チエニル基) が好ましい。

Ar^1 および Ar^2 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基であり、特に好ましくは、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が好適である。

【0032】

P および Q としては、それぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでもよい C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基などが好ましく、なかでも、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基が好ましく、特に、 C_{1-6} アルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど) が汎用される。

また、P としては、 C_{3-5} アルキレン基 (例えば、トリメチレン、テトラメチレンなど) などが好ましく、特に、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

Q としては、 C_{1-3} アルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン) などが好ましく、特に、メチレンが好ましい。

【0033】

R^1 で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ (R^a は前記と同意義を示す) で表わされる基などが好ましい。

R^1 および R^a で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、

例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジー C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノー C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(v) C_{6-14} アリール基または(vi) C_{7-16} アラルキル基などが好ましい。

上記した中でも、 R^1 としては、(i) 5ないし6員の含窒素複素環基（例、ピリジル基）を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{7-15} アラルキル基（特に、ベンジル基）、(iii) C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基などが好ましい。

【0034】

R^2 で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノー C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基（特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基）などが好ましい。

R^2 で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、ホルミル、アセチルなど）などが好ましい。

R^2 としては、(i)水素原子、(ii) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、(iii) C_{7-15} アラルキル基（例、ベンジル）などが好ましい。

【0035】

R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基」としては、例えば、

(i) 式

【化104】



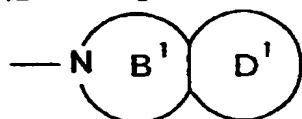
（式中、 A^1 環はヒドロキシまたはオキシで置換されていてもよい4ないし8員環を、 V^1 は式 $>O$ 、 $>C(W^1) - W^{a1}$ または $>N - W^1$ で表わされる基（ W^1 は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ない

し2個有していてもよい C_{6-14} アリール基、(c)1ないし2個の C_{6-10} アリール基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(d)ピリジル基を示し、 W^{a1} は水素原子、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルキル基を示す)で表わされる基、

【0036】

(ii) 式

【化105】

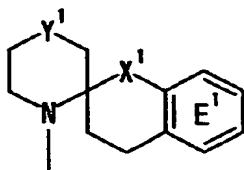


(式中、 B^1 環はオキソ基または1ないし2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい単環性または2環性の5ないし10員環を、 D^1 環は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)で表わされる基、

【0037】

(iii) 式

【化106】



(式中、 E^1 環は C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環を、 X^1 は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 Y^1 は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される基などが好ましい。

【0038】

R^3 で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ (R^a は前記と同意義を示す)で表わされる基などが好ましい。

R^a または R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、

例えば、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい (i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(v) C_{6-14} アリール基または(vi) C_{7-16} アラルキル基などが好ましい。

【0039】

R^3 で表されるアシル基としては、例えば、 $-CO-R^a$ (R^a は前記と同意義を示す) などが好ましく、特に、 $-CO-R^c$ (R^c はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）から成る群から選ばれる置換基をそれぞれ1ないし5個有していてもよい

①C₁₋₆アルキル基、②C₂₋₆アルケニル基、③C₂₋₆アルキニル基、④C₃₋₆シクロアルキル基、⑤C₆₋₁₄アリール基または⑥C₇₋₁₆アラルキル基を示す)が好ましい。

R^cとしては、例えば、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₆₋₁₀アリール基およびC₆₋₁₀アリールオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキル基などが好ましい。特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基である。

【0040】

また、R³としては、

(i)水素原子；

(ii)式 $-CO-R^5$ (R⁵は(a)水素原子、(b)カルボキシ基、(c)C₁₋₆アルキル基(特に、メチル、エチルなどのC₁₋₃アルキル基)、(d)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)を有していてもよく、ベンゼン環と縮合したC₅₋₆シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(e)ハロゲン原子(例、臭素など)、C₆₋₁₀アリール基(例、フェニルなど)、C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノなど)からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリルなど)を示す

) で表わされる基；

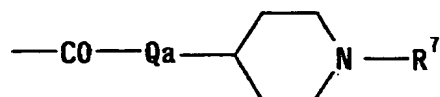
(iii) 式 $-\text{CO}-\text{Alk}_0-\text{R}^6$ [Alk_0 はヒドロキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を、好ましくは式 $(\text{CH}_2)_{r^1}$ (r^1 は 1 ないし 3 の整数を示す) で表される基を； R^6 は (a) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、トリフルオロメチル)、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ) および C_{6-10} アリール基 (例、フェニル) からなる群から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基 (例、フェニル)、(b) C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ)、(c) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル)、(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、(e) カルボキシル基、(f) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル)、(g) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル) および C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) から成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよいアミノ、(h) ヒドロキシを有していてもよい 5 ないし 7 員の複素環基、

(i) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、(j) C_{6-10} アリール-カルボニル基 (例、ベンゾイル)、(k) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ) を示す] で表わされる基；

【0041】

(iv) 式

【化 107】

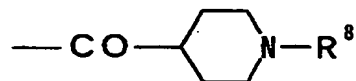


(Qa は式 $-(\text{CH}_2)_s-$ (s は 1 ないし 3 の整数を示す) または $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{CH}-$ (t は 0 ないし 2 の整数を示す) で表わされる基を、 R^7 は水素原子または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシ-カルボニル基) を示す) で表わされる基；

【0042】

(v)式

【化108】



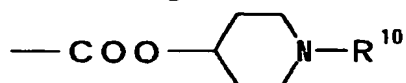
(R^8 は(a)水素原子、(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、モルホリノおよびモノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基)、(d)式 —CO—R^d (R^d はハロゲン原子(例、塩素)を有していてもよい C_{6-10} アリール基(例、フェニル、ナフチル)または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基(例、ピリジル)を示す)で表わされる基、(e)式 $\text{—CO—(CH}_2\text{)}_{r^1}\text{—R}^e$ (r^1 は1ないし3の整数を、 R^e は C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基)または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基(例、ピリジルなど)を示す)で表わされる基または(f) —CONH—R^f (R^f は C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基)または C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)を示す)を示す)で表わされる基；

(vi)式 —COOR^9 (R^9 はハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)を示す)で表わされる基；

【0043】

(vii)式

【化109】



(R^{10} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基)、モノ又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す)で表わされる基;

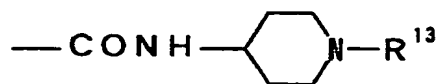
【0044】

(viii)式 $\text{—CONR}^{11}\text{—R}^{12}$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基)を、 R^{12} は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、(d) C_{1-6} アルキルカルボニル(例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキルカルボニル)、(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、(f) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ(例、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシなどの C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ)、(g)スルファモイル、(h)オキシ化されていてもよい5ないし7員の複素環基および(i) C_{6-14} アリール(例、フェニル)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)を示す)で表わされる基;

【0045】

(ix)式

【化110】



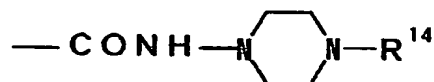
(R^{13} は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル

ル) から成る群から選ばれる置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)、(c) C_{7-16} アラルキル基 (例、ベンジル)、(d)ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素) および C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル) から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキルカルボニル基) または(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル) を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどの C_{1-3} アルキルカルバモイル基) を示す) で表わされる基;

【0046】

(x)式

【化111】

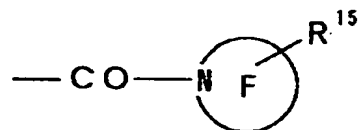


(R^{14} は C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基) または C_{7-16} アラルキル基 (例、ベンジル) を示す) で表わされる基;

【0047】

(xi)式

【化112】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基 (特に、ピペリジル) を、 R^{15} は水素原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどの C_{1-3} アルコキシカルボニルアミノ基) またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基 (例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノなどのハロゲン化されていてもよい C

1-3アルコキシカルボニルアミノ基)を示す)で表わされる基;

【0048】

(xii)式

【化113】



(R^{16} は(a)ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)、(b)ホルミル基、(c) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル基)または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基(例、モルホリノカルボニル基)を示す)で表わされる基;

(xiii)式 $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$ (R^{17} は(i)5ないし6員の複素環基(例、5ないし6員の環状アミノ基)を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基)、(ii) C_{2-6} アルケニル基(例、エテニル基)または(iii) C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチル)を示す)で表わされる基;

(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素など、好ましくはフッ素)または C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシなど)を有していてもよい C_{7-16} アルキル基(好ましくは、ベンジル基);または

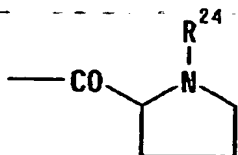
(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基(例、チエニル)で置換された C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチルなどの C_{1-3} アルキル基)などが好ましい。

【0049】

さらに、 R^3 の好適な例としては、以下の基なども挙げられる。

(xvi)式

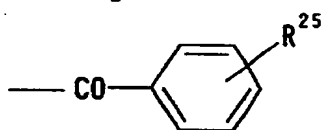
【化 1 1 4】



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xvii)式

【化 1 1 5】



〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xviii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{28}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xix)式 $-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_3-\text{R}^{29}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xx)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{30}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xxi)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}^{27}-\text{CO}-\text{Alk}_2-\text{NR}^{32}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_3-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xxii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}^{27}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基；

(xxiii)式 $-\text{CO}-\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Alk}_2-\text{R}^{31}$

〔記号は前記と同意義を示す〕で表される基。

【0050】

R^4 で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化され

ていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、

C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが好ましい。

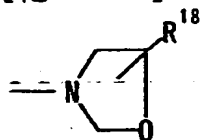
R^4 で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{6-10} アリール基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）などが好ましい。

R^4 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）などが好ましく、なかでも水素原子、メチル基が好ましく、特に水素原子が好適である。

【0051】

R^3 と R^4 が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基としては、例えば、式

【化 1 1 6】



(R^{18} はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す) で表わされる基などが好ましい。

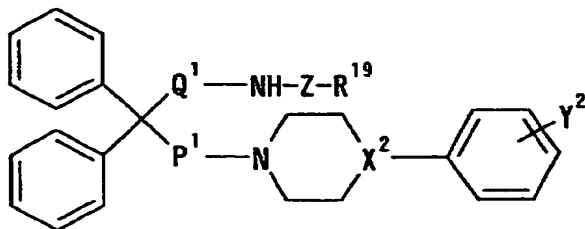
j としては、0 が好ましい。

【0 0 5 2】

さらに、本発明の製剤に用いられる化合物としては、前記した各記号の好ましい基を任意に組み合わせた化合物などが好ましく用いられるが、具体的には、次の化合物などが好適である。

(1) 式

【化 1 1 7】



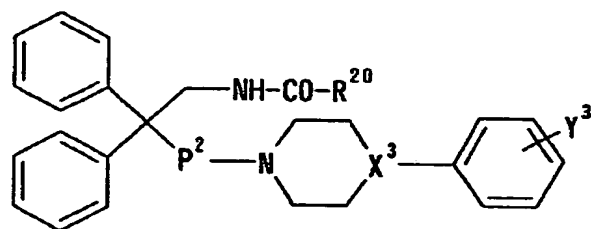
〔式中、 R^{19} は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、(iv)カルボキシル、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキルカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-3} アルコキシカルボニル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ)および C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エ

チル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)、(v)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノー又はジ- C_{1-3} アルキルアミノ)または(iv) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)を、 P^1 は C_{1-3} アルキレン基を、 Q^1 は C_{1-3} アルキレン基を、 X^2 はCH、C-OHまたはNを、 Y^2 は水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基)または C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなどの C_{1-3} アルコキシ基)を、ZはCO、SOまたは SO_2 (好ましくは、CO)を示す]で表わされる化合物またはその塩。

【0053】

(2) 式

【化118】

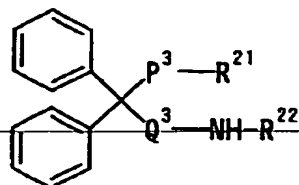


[式中、 R^{20} は(i)水素原子または(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、*t*-ブトキシカルボニルアミノ)および C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-3} アルキル基)を、 P^2 は C_{1-3} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン)を、 X^3 はCH、C-OHまたはN(好ましくは、CH)を、 Y^3 は水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素、塩素)を示す]で表わされる化合物またはその塩。

【0054】

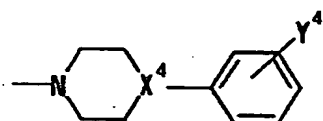
(3) 式

【化119】



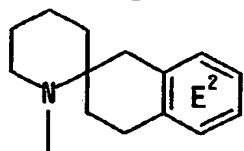
〔式中、 R^{21} は(i)式

【化120】



(式中、 X^4 はCHまたはNを、 Y^4 は水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化121】



(式中、 E^2 環は1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシなどの C_{1-3} アルコキシ)を有していてもよいベンゼン環を示す)で表される含窒素複素環基を

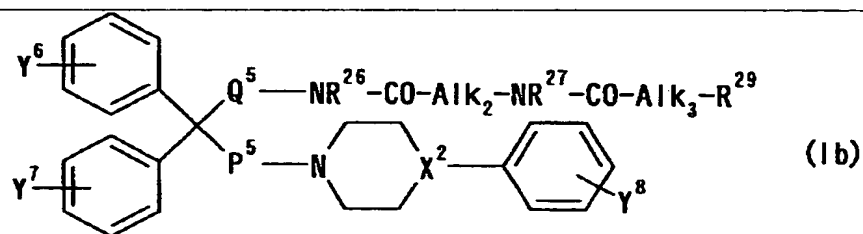
R^{22} は(i)水素原子、(ii) C_{7-15} アラルキル基(例、ベンジル)、(iii)ホルミル基、(iv) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニル)、(v) C_{1-6} アルキル(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基(例、フェニルカルボニル)または(vi)1ないし4個の C_{1-6} アルキル(例、メチルなどの C_{1-3} アルキル)を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル)を、 P^3 は C_{1-3} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、好ましくは、トリメチレン)を、 Q^3 は C_{1-3} アルキレ

ン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン）を示す〕で表わされる化合物またはその塩。

【0055】

(4) 式

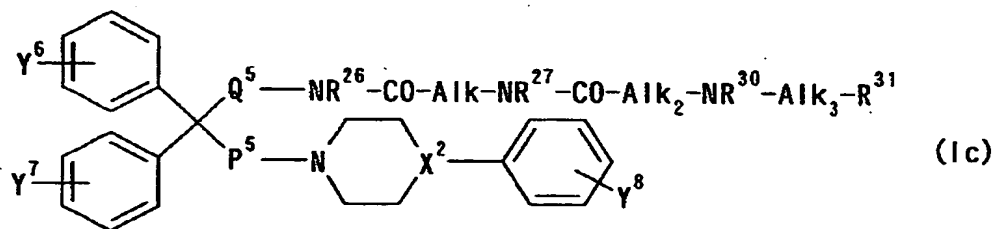
【化122】



〔式中、 P^5 および Q^5 は同一または異なって C_{1-6} アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン）を； Y^6 、 Y^7 および Y^8 は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）を；その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩。

(5) 式

【化123】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩。

【0056】

さらに好ましい化合物の例としては、下記のものなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

参考例IA-1：1-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン

参考例IA-2：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（5-アミノ-4，

4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

参考例IA-3: 1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン

参考例IA-4: 1-[5-アミノ-4, 4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

参考例IA-5: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

参考例IA-6: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

【0057】

参考例IIA-1: 1-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン

参考例IIA-2: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(モルホリノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例II-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ

）ペンタン 塩酸塩

参考例II-9：1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-10：4,4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-11：1-(3-アミノベンジルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例II-12：4,4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-13：4,4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-14：4,4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-15：4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例IIA-16：4,4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-17：4,4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-18：5-ベンゼンスルホニルアミノ-4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例II-19：4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン

参考例II-20：4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-(2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン

参考例II-21：4,4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例II-22：4,4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例II-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]

] - 6 - ホルミルアミノ - 5, 5 - ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA - 35 : 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル

] - 6 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA - 36 : 4, 4 - ジフェニル - 1 - (4 - フェニルピペリジノ) - 6

- (トシルアミノ) ヘキサン 塩酸塩

参考例II - 37 : 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (6 - アセチルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例II - 38 : 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (6 - トシルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] 塩酸塩

参考例II - 39 : 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (6 - ベンジルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン] 2 塩酸塩

【0058】

参考例1B - 1 : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B - 2 : 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例1B - 3 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジノ) - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B - 4 : 5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B - 5 : 5 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B - 6 : 5 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-7: 5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-8: 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例1B-9: 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-10: 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例2B-1: 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例2B-2: 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例2B-3: 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例3B-1: 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例3B-2: 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例3B-3: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例3B-4: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸

参考例3B-5: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例3B-6: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例3B-7: フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]カルバメート

参考例 3 B - 8 : 1 - アセチルアミノ - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) ペンタン
2 塩酸塩

参考例 3 B - 9 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B - 1 0 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B - 1 1 : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル

【 0 0 5 9 】

実施例 1 : ベンジル 2 - ((2 , 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミノ) - 2 - オキソエチルカルバメート 塩酸塩

実施例 2 : tert - ブチル 2 - ((2 , 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンチル) アミノ) - 2 - オキソエチルカルバメート

実施例 3 : 4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチルアミン 2 塩酸塩

実施例 4 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 5 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アセタミド 塩酸塩

実施例 6 : N - ベンジル - N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) アミン 2 塩酸塩

実施例 7 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (3 - メトキシベンジル) アミン 2 塩酸塩

実施例 8 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - メトキシベンジル) アミン 2 塩酸塩

実施例 9 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - N - (2 - フロロベンジル) アミン 2 塩酸塩

実施例 1 0 : N - (4 , 4 - ジフェニル - 7 - (4 - フェニルピペリジノ) ヘプチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

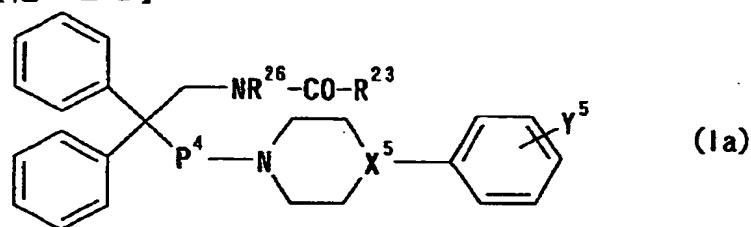
実施例 12 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

実施例 13 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

【0060】

上記の化合物 (I) のうち、式

【化 124】



〔式中、 R^{23} は C_{7-15} アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）を有する C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）を、 P^4 は C_{1-3} アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン）を、 X^5 はCH、C-OHまたはNを、 Y^5 は水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）を； R^{26} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩は新規な化合物である。

R^{23} としては、ベンジルオキシカルボニルアミノなどを有する C_{1-3} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）などが好ましい。

Q^4 としては、トリメチレンが好ましい。

Y^5 としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

R^{26} としては、水素原子が好ましい。

【0061】

また、前記した式 (Ib) および (Ic) で表わされる化合物またはその塩も新規な化合物である。

【0062】

本発明の化合物 (Ia) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素

や胃酸等による反応により化合物 (I a) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I a) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I a) に変化する化合物であってよい。

化合物 (I a) のプロドラッグとしては、化合物 (I a) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I a) のアミノ基がエICOSAノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I a) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I a) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I a) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I a) から製造することができる。

また、本発明の化合物 (I a) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I a) に変化するものであってもよい。

化合物 (I b) 、 (I c) は、プロドラッグとして用いてもよく、該プロドラッグとしては、前記化合物 (I a) のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

【0063】

化合物 (I) が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬的に許容される塩が好ましい。

医薬的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ニリン

酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。

また、医薬的に許容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩なども挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

化合物（I）またはその塩は、同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）で標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）またはその塩は、無水物であっても、水和物であってもよい。

本発明の剤に使用される化合物（I）またはその塩は、自体公知の方法、例えば、特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

【0064】

化合物（I）またはその医薬的に許容される塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、化合物（I）またはその医薬的に許容される塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ

、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、化合物またはその医薬的に許容される塩は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0065】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

【0066】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝

液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)またはその医薬的に許容される塩として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【 0 0 6 8 】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗

剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-011などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げられる。

【0069】

ビッグアニド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフ

ラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、プラムリンタイド、レブチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ソボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、NGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline；ALT-711）などが挙げられる。

【0070】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えば、マジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【 0 0 7 1 】

前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【 0 0 7 2 】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに下記の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、０ないし３０℃を示し、その他の定義は、次の意味を示す。

- s : シングレット(singlet)
- d : ダブルット(doublet)

t	: トリプレット(triplet)
q	: クアルテット(quartet)
m	: マルチプレット(multiplet)
br	: ブロード(broad)
ABq	: A B クアルテット (A B quartet)
dd	: ダブルダブレット (double doublet)
J	: カップリング定数(coupling constant)
Hz	: ヘルツ(Hertz)
CDCl ₃	: 重クロロホルム
THF	: テトラヒドロフラン
DMF	: N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
¹ H-NMR	: プロトン核磁器共鳴 (測定はフリー体を用いた)

【0073】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA	: デオキシリボ核酸
cDNA	: 相補的デオキシリボ核酸
A	: アデニン
T	: チミン
G	: グアニン
C	: シトシン
RNA	: リボ核酸
mRNA	: メッセンジャーリボ核酸
dATP	: デオキシアデノシン三リン酸
dTTP	: デオキシチミジン三リン酸

d G T P : デオキシグアノシン三リン酸
 d C T P : デオキシシチジン三リン酸
 A T P : アデノシン三リン酸
 E D T A : エチレンジアミン四酢酸
 S D S : ドデシル硫酸ナトリウム

E I A : エンザイムイムノアッセイ

【 0 0 7 4 】

G l y : グリシン
 A l a : アラニン
 V a l : バリン
 L e u : ロイシン
 I l e : イソロイシン
 S e r : セリン
 T h r : スレオニン
 C y s : システイン
 M e t : メチオニン
 G l u : グルタミン酸
 A s p : アスパラギン酸
 L y s : リジン
 A r g : アルギニン
 H i s : ヒスチジン
 P h e : フェニルアラニン
 T y r : チロシン
 T r p : トリプトファン
 P r o : プロリン
 A s n : アスパラギン
 G l n : グルタミン
 p G l : ピログルタミン酸
 M e : メチル基

Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0075】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンシルホニル
CHO	: ホルミル
Bzl	: ベンジル
Cl ₂ Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBT	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0076】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号: 1]

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕

5' 側にSal I 認識配列が付加され、また3' 側にSpe I 認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕

5' 側にSal I 認識配列が付加され、また3' 側にSpe I 認識配列が付加されたヒトSL

C-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【0077】

参考例6Dで得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

【0078】

【実施例】

以下の参考例IA~IVAは、特開平8-253447号公報に従って製造することができる。

参考例IA-1：1-(5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン 1-(5-ホルムアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン

参考例IA-2：3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]

参考例IA-3：1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン

参考例IA-4：1-[5-アミノ-4, 4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

参考例IA-5：3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4,

4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

参考例IA-6: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

【0079】

参考例IIA-1: 1-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン

参考例IIA-2: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(モルホリノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-10: 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

【0080】

参考例II-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5

－（トシルアミノ）ペンタン

参考例IIA－12：4，4－ジフェニル－1－〔3－（メトキシカルボニル）ベンジルアミノ〕－5－（トシルアミノ）ペンタン 塩酸塩

参考例IIA－13：4，4－ジフェニル－1－（2－ピコリルアミノ）－5－（トシルアミノ）ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA－14：4，4－ジフェニル－1－（1－ヘキサメチレンイミノ）－5－（トシルアミノ）ペンタン 塩酸塩

参考例IIA－15：4，4－ジフェニル－1－（4－フェニルピペラジン－1－イル）－5－（トシルアミノ）ペンタン

参考例IIA－16：4，4－ジフェニル－1－〔4－（2－メトキシフェニル）ピペラジン－1－イル〕－5－（トシルアミノ）ペンタン 塩酸塩

参考例II－17：4，4－ジフェニル－5－メシルアミノ－1－（4－フェニルピペリジノ）ペンタン 塩酸塩

参考例II－18：5－ベンゼンスルホニルアミノ－4，4－ジフェニル－1－（4－フェニルピペリジノ）ペンタン

参考例II－19：4，4－ジフェニル－1－（4－フェニルピペリジノ）－5－（2，4，6－トリメチルベンゼンスルホニルアミノ）ペンタン

参考例II－20：4，4－ジフェニル－1－（4－フェニルピペリジノ）－5－（2，4，6－トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ）ペンタン

【0081】

参考例II－21：4，4－ジフェニル－5－（1－ナフチルスルホニルアミノ）－1－（4－フェニルピペリジノ）ペンタン

参考例II－22：4，4－ジフェニル－5－（2－ナフチルスルホニルアミノ）－1－（4－フェニルピペリジノ）ペンタン

参考例II－23：3，4－ジヒドロ－6－メトキシ－1'－（5－アセチルアミノ－4，4－ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン－2（1H），2'－ピペリジン〕 2塩酸塩

参考例II－24：3，4－ジヒドロ－6－メトキシ－1'－（5－トシルアミノ－4，4－ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン－2（1H），2'－ピペ

リジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン
2 塩酸塩

参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

【0082】

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ) ペンタン
2 塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ) ペンタン 2 塩酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 2 塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6

ー(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例II-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例II-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-40: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]ヘプタン 2塩酸塩

【0083】

参考例IIA-41: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(β -フェネチルアミノ)ヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-42: 7-アセチルアミノ-1-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)]-4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-43: 7-アセチルアミノ-1-{N-ベンジル-N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-44: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-45: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-46: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H),

2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-47: 1'-[7-(シクロヘキシルアセチル)アミノ-4,4-ジフェニルヘプチル]-3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-48: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-[4,4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ)ヘプチル]スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-49: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-50: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0084】

参考例IIA-51: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-52: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(3-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-53: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(4-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-54: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(4-メチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-55: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-{4,4-ジフェニル-7-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-56: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(2-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-57: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-58: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(4-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-59: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- [(3, 4-ジメトキシフェニルアセチル) アミノ] -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-60: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

【0085】

参考例IIA-61: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(フェノキシアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-62: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(2-チエニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-63: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3-チエニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-64: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-65: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-

ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ
ブチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-66: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {4, 4-
ジフェニル-7- [(1-ナフチルアセチル) アミノ] ヘブチル} スピロ [ナフ
タレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-67: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {4, 4-
ジフェニル-7- [(2-ナフチルアセチル) アミノ] ヘブチル} スピロ [ナフ
タレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-68: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {4, 4-
ビス (4-フルオロフェニル) -7- [(4-メトキシフェニルアセチル) アミ
ノ] ヘブチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0086】

参考例IIIA-1:

(1) 4, 4-ジフェニル-5-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル

(2) 7- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-
2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル) -4, 4-ジフェニル-5-ヘプ
テンニトリル 塩酸塩

(3) 1- (7-アミノ-4, 4-ジフェニル-2-ヘプテニル) -6', 7'-
ジメトキシ-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロナフタレン-2'-スピロ
-2-ピペリジン

参考例IIIA-2: N- (7- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロナフタレン-2-スピロ-2'-ピペリジン-1'-イル) -4, 4-ジ
フェニル-5-ヘプテニル) -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド
塩酸塩

【0087】

参考例IVA-1: 4, 4-ジフェニル-1- [(6-メトキシ-1, 2, 3, 4
-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノ] -7- { [3- (4-メトキシフェニ
ル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-2: 4, 4-ジフェニル-1- [3- (4-メトキシフェニル) ピ

ペリジノ} - 7 - { [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘ
プタン 塩酸塩

参考例IVA-3 : 4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペリジノ) - 7 -
[(3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプタン 塩酸塩

~~参考例IVA-4 : 4, 4-ジフェニル-1- [4- (3-メトキシフェニル) ピ
ペリジノ] - 7 - { (3-フェニルプロピオニル) アミノ } ヘプタン 塩酸塩~~

参考例IVA-5 : 4, 4-ジフェニル-1- [4- (4-メトキシフェニル) ピ
ペリジノ] - 7 - { [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘ
プタン 塩酸塩

参考例IVA-6 : 4, 4-ジフェニル-7- { [3 - (4 - メトキシフェニル)
プロピオニル] アミノ } - 1 - [2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1 H) -
ベンズアゼピン-3-イル] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-7 : 1 - [7-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1
H) -ベンズアゼピン-3-イル] - 4, 4-ジフェニル-7- { [3 - (4 -
メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-8 : 4, 4-ジフェニル-1- (7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4
, 5-テトラヒドロ-3 (1 H) -ベンズアゼピン-3-イル) - 7 - { [3 -
(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-9 : 1 - (8, 9-ジメトキシ-6, 6-ジメチル-1, 2, 3
, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン-3-イル) - 4, 4-ジフ
ェニル-7- { [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタ
ン 塩酸塩

参考例IVA-10 : 4, 4-ジフェニル-7- { [3 - (4 - メトキシフェニル
) プロピオニル] アミノ } - 1 - (シス-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 1
0a-オクタヒドロベンゾ [f] キノリン-1-イル) ヘプタン 塩酸塩

【0088】

参考例IVA-11 : 1 - (3-アザ-6-メチル-1, 1a, 2, 3, 4, 4
a-ヘキサヒドロ-9-フルオレノン-3-イル) - 4, 4-ジフェニル-7-
{ [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-12: 3, 4-ジヒドロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-13: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-14: 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-15: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ジメチルアミノフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-16: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-17: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-18: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-19: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ピリジル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-20: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [2- (5-メトキシインダン) カルボニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩

【0089】

参考例IVA-21: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-

ジフェニル-7- { [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオニル
] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]

塩酸塩

参考例IVA-22: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-
~~ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ~~
プチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] - 1-オン 塩

酸塩

参考例IVA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-5-ニトロ-1' - {4
, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミ
ノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-7-ニトロ-1' - {4
, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミ
ノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-25: 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {4
, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミ
ノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸

塩

参考例IVA-26: 7-アセチルアミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1
' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニ
ル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]

塩酸塩

参考例IVA-27: 7-アセチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - {
4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸

塩

参考例IVA-28: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-1' - {4
, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミ
ノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-29: 6, 7-ジエトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - {4, 4-

ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ
ブチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-30: 3, 4-ジヒドロ-1'- {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘブチル} スピロ [ナフ
タレン-2 (1H), 2'-ヘキサメチレンイミン] 塩酸塩

【0090】

参考例IVA-31: (+)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'- {4, 4-
ジフェニル-7- { (4-メトキシフェニルアセチル) アミノ} ヘブチル} ス
ピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-32: (-)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'- {4, 4-
ジフェニル-7- { (4-メトキシフェニルアセチル) アミノ} ヘブチル} ス
ピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-33: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { (4-メトキシフェニルアセチル) アミノ} ヘブチ
ル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] -1-オン塩酸塩

参考例IVA-34: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { (4-フルオロフェニルアセチル) アミノ} ヘブチ
ル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-35: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { (4-フルオロフェニルアセチル) アミノ} ヘブチ
ル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-36: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘブチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-37: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- {
4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] ア
ミノ} ヘブチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-38: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
7-{[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェ
ニルヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-39: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
7-{[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェ
ニルヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-40: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ア
ミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

【0091】

参考例IVA-41: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{
4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ア
ミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸
塩

参考例IVA-42: 3, 4-ジヒドロ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-{[
3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフ
タレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-43: 3, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4'-{4, 4-ジフェ
ニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチル}ス
ピロ[ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-44: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-{4, 4-
ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチ
ル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-45: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-メチル-1
'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル
アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペラジン] 2塩
酸塩

【 0 0 9 2 】

参考例 1 B ~ 4 0 B は、特開平 1 0 - 8 1 6 6 5 号公報に従って製造することができる。

参考例 1 B - 1 : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 2 : 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 1 B - 3 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジノ) - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 4 : 5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 5 : 5 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 6 : 5 - [4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 7 : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 8 : 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニル - 5 - (4 - フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例 1 B - 9 : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 1 0 : 7 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘプタン 塩酸塩

【 0 0 9 3 】

参考例 2 B - 1 : 5 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例2B-2: 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例2B-3: 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0094】

参考例3B-1: 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例3B-2: 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例3B-3: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例3B-4: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸

参考例3B-5: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例3B-6: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例3B-7: フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]カルバメート

参考例3B-8: 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンタン 2塩酸塩

参考例3B-9: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例3B-10: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例3B-11: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]グルタミド酸エチル

参考例3B-12: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ

ピペリジノ] - 2 - フェニル - 2 - (2 - ピリジル) ペンチル] スクシンアミド
酸エチル 2 塩酸塩

【0095】

参考例 4 B - 1 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - ペンタメチレンウレア 塩酸
塩

参考例 4 B - 2 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル)
ウレア 塩酸塩

参考例 4 B - 3 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (4 - ヒドロキシブチル) ウ
レア 塩酸塩

参考例 4 B - 4 : 3 - [3 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロ
キシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸エチ
ル

参考例 4 B - 5 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (2 - ジメチルアミノエチル
) ウレア

参考例 4 B - 6 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピ
ル) ウレア

参考例 4 B - 7 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [3 - (2 - ピロリドン - 1
- イル) プロピル] ウレア

参考例 4 B - 8 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピ
ペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (2 - ピペリジノエチル) ウ
レア

参考例 4 B - 9 : 2 - [3 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロ
キシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホンア

ミド 塩酸塩

参考例 4B-10 : 2-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] エタンスルホン酸

【0096】

参考例 5B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸

参考例 5B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸

参考例 5B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸

参考例 5B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸

参考例 5B-5 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル] スクシニアミド酸

【0097】

参考例 6B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシンエチルエステル 2塩酸塩

参考例 6B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸エチル 2塩酸塩

参考例 7B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシン

参考例 7B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸

【0098】

参考例 8B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパンアミド

参考例 8B-2 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]

ノ] - 2, 2-ジフェニル-1-(3-ピロリジン-1-イル-プロピオニルアミノ)ペンタン

参考例 8B-3: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピオニルアミノ]-2, 2-ジフェニルペンタン

【0099】

参考例 9B: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(t-ブトキシカルボニル)アミノプロパンアミド

参考例 10B: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-アミノプロパンアミド 2塩酸塩

参考例 11B: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(アセチルアミノ)プロパンアミド

参考例 12B: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(プロピオニルアミノ)プロパンアミド

参考例 13B: 1-[4, 4-ジフェニル-5-(フェニルオキシカルボニルアミノ)ペンタノイル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン

参考例 14B: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル]-3-[3-(ヒドロキシ)プロピル]ウレア

参考例 15B: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル]-3-[3-(ジメチルアミノ)エチル]ウレア

参考例 16B: 1-(5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタノイル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン

参考例 17 B : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル] スクシニアミド酸エチル

参考例 18 B : N - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル] スクシニアミド酸

参考例 19 B : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル] - 3 - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジノ) プロピル] ウレア

参考例 20 B : 5 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフェニル - 1 ホルミルペンタナミン

【 0 1 0 0 】

参考例 21 B : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシピペリジ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [3 - (ヒドロキシ) プロピル] ウレア

参考例 22 B : 1 - ホルミルアミノ - [5 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - クロロフェニル) ヘキサメチレンイミン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 23 B : 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 - フェニル - 2 - (2 - チエニル) ペンタン 塩酸塩

参考例 24 B : 2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 1 - ホルミルアミノペンタン 塩酸塩

参考例 25 B : N - [2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシニアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 26 B : N - [2 , 2 - ビス (4 - クロロフェニル) - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシニアミド酸

【 0 1 0 1 】

参考例 27 B - 1 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ

ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [(1-エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例 2 7 B - 2 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (1-ピロリジノ) エチル] ウレア

参考例 2 7 B - 3 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 2 7 B - 4 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-アミノプロピル) - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 5 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (5-ヒドロキシペンチル) ウレア

参考例 2 7 B - 6 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 7 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (メチルアミノ) エチル] - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 8 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 9 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [2 - (アセチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 2 7 B - 1 0 : 4 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド酪酸エチル

【0102】

参考例 27B-11: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
シピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシプロピ
ル) ウレア

~~参考例 27B-12: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
シピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(1-ベンジルピペリジ
ン-4-イル) ウレア~~

参考例 27B-13: N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
シピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-メチルピペラジン-1-
カルボキサミド

参考例 27B-14: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ
キシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-ベンジルピペラジン-
1-カルボキサミド

参考例 27B-15: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ
キシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-1, 2, 4, 5-テトラヒ
ドロ-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド

参考例 27B-16: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ
キシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(トリフルオロアセチ
ルアミノ) ピロリジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-17: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ
キシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-(t-ブトキシカルボ
キサミド) ピペリジン-1-カルボキサミド

参考例 27B-18: [4-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-
ヒドロキシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] ピペリジノ
] 酢酸エチル

参考例 27B-19: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
シピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(トリフルオロア
セチル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例 27B-20: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ

キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-ホルミル-1-ピペラジンカルボキサミド

【0103】

参考例 27B-21: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27B-22: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-(エトキシカルボニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

参考例 27B-23: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-(モルホリノカルボニルメチル)-1-ピペラジンカルボキサミド

【0104】

参考例 28B-1: 3-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸

参考例 28B-2: 4-[3-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] 酪酸

参考例 29B: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ビニルスルホンアミド

参考例 30B: 1N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-2-(ピロリジノ) エチルスルホンアミド

参考例 31B: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[3-(カルバモイルオキシ) プロピル] ウレア

参考例 32B: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(ピペリジン-4-イル) ウレア

【0105】

参考例33B-1: 4-[4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ]ピペリジノ-4-オキソ酪酸エチル

~~参考例33B-2: N-エチル-4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド~~

参考例33B-3: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(1-アセチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例33B-4: N-エトキシカルボニルメチル-4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

参考例33B-5: 3-[4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ]ピペリジノ-3-オキソプロピオン酸エチル

【0106】

参考例34B-1: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(1-エチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例34B-2: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例34B-3: 3-[4-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノピペリジノ] プロピオン酸エチル

参考例34B-4: 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例35B: 1-[(ピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0107】

~~参考例36B-1: 1-[(N-エチルピペリジン-4-イル) カルボキサミド]~~ -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例36B-2: 1-[[N-(エトキシカルボニルメチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例36B-3: 1-[[N-(2-モルホリノエチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 3塩酸塩

参考例36B-4: 1-[[N-(2-ジメチルアミノエチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 3塩酸塩

【0108】

参考例37B-1: 1-[[(N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-2: 1-[[(N-メチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-3: 1-[[(N-フェニルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-4: 1-[[(N-(4-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-5: 1- [[N-(エトキシカルボニルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-6: 1- [[N-(3-メトキシカルボニルプロピオニル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例37B-7: 1- [[N-(ニコチノイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例37B-8: 1- [[N-(4-ジメチルアミノブチリル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0109】

参考例38B: 1- [(N-プロピルピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例39B: 1- [[N-3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例40B: 1- [[N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0110】

参考例1C~15Cは、特開平11-71350号公報に従って製造することができる。

参考例1C: 1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例2C: ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキ

シペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例3C : 1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例4C : 1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

【0111】

参考例5C-1 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-2 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-3 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-4 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-5 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例6C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例7C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例8C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド 2塩酸塩

参考例8C-2 : 2-クロロエチル (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピ

ペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチルアミノ)カルバメート

参考例9C: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-4,5-ジヒドロ-2-オキサゾロン

【0112】

参考例10C-1: 2-(1-(~~t~~-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アセタミド

参考例10C-2: 2-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イリデン)-N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アセタミド

参考例11C-1: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イル)アセタミド 2塩酸塩

参考例11C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イリデン)アセタミド 2塩酸塩

【0113】

参考例12C-1: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 3塩酸塩

参考例12C-3: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-4: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

【0114】

参考例13C-1: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェ

ニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-2: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

3塩酸塩

参考例13C-3: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-4: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-5: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例13C-6: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

参考例13C-7: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-8: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩

参考例13C-9: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例14C: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩

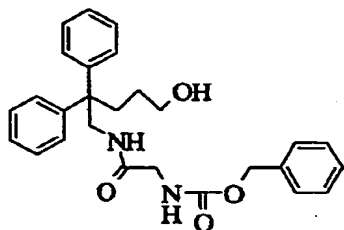
参考例15C: N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

【0115】

参考例1D

ベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル
カルバメート

【化125】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(15.8 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(13 g)、WSC(14 g)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(21 g)を得た。

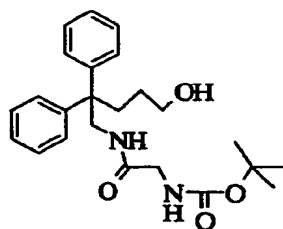
融点：122-123℃.

【0116】

参考例2D

tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチル
カルバメート

【化126】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(4 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(3.5 g)、WSC(4 g)とトリエチルアミン(5 ml)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと

水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒；酢酸エチル)して標題化合物(4g)を得た。

油状物：

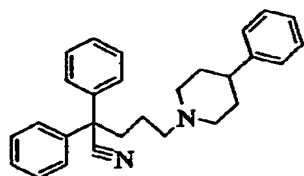
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3) : 1.2-1.6$ (2H, m), 1.43 (9H, s), $1.80-2.3$ (2H, m), $3.4-3.6$ (2H, m), 3.69 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.0 (1H, br), 5.70 (1H, br), $7.1-7.4$ (10H, m).

【0117】

参考例 3 D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル

【化127】



5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル(9.5 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に、炭酸カリウム(6 g)と4-フェニルピペリジン(4.8 g)加えた。反応液を60℃で一晩攪拌後、濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(11 g)を得た。

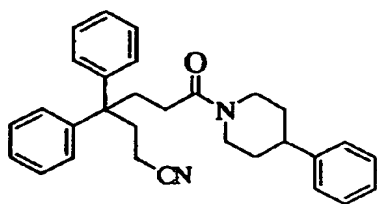
融点：88-89℃.

【0118】

参考例 4 D

7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル

【化128】



6-シアノ-4,4-ジフェニルヘキサン酸 (5.87g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液

に塩化チオニル (3.57 g) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液にフェニルピペリジン (4.8 g) とトリエチルアミン (5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を少しずつ加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1)

で溶出し標題化合物 (7.5 g) を得た。

油状物：

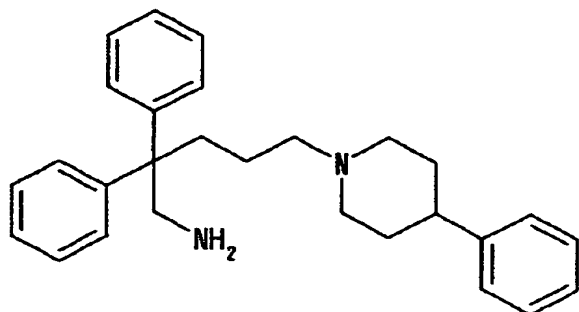
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.19-1.95 (4H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.20-2.79 (6H, m), 2.91 (1H, dt, $J=2.6, 18.0$ Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m) .

【0 1 1 9】

参考例5D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチルアミン

【化 1 2 9】



参考例3Dで製造した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンニトリル (10.0 g) を水素化リチウムアルミニウム (4.8 g) と塩化アルミニウム (16.9 g) のTHF (350 ml) 懸濁液に氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) を氷冷下少しずつ加え5分間攪拌し、エーテル (500 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~ 酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (8.1 g) を得た。

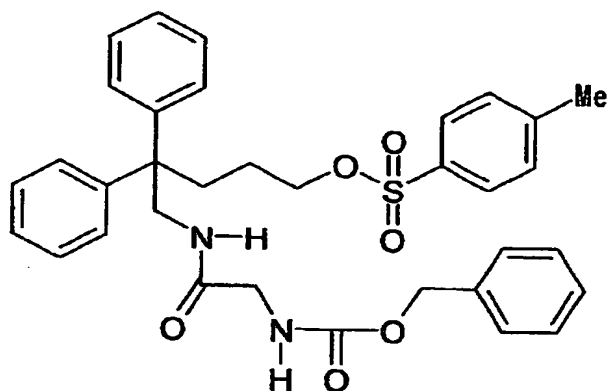
油状物：

$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25-1.36 (4H, m), 1.69-2.03 (6H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.28-2.48 (3H, m), 2.90 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 3.33 (2H, s), 7.12-7.32 (15H, m) .

参考例6D

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 1 3 0】



参考例1Dで得られた化合物(5.50 g)のアセトニトリル溶液(150 ml)に、トリエチルアミン(2.76 ml)、4-ジメチルアミノピリジン(0.16 g)および塩化 p-トルエンスルホニル(3.79 g)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、標題化合物(6.28 g)を得た。

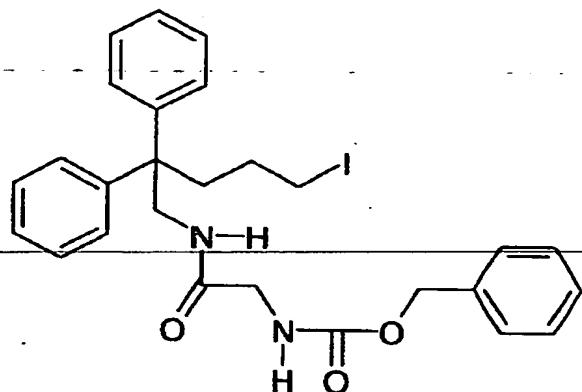
融点：143-144℃

【0 1 2 0】

参考例7D

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-ヨードペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 131】



参考例6Dで得られた化合物(6.25 g)のアセトン(100 ml)溶液に、氷冷下、よう化ナトリウム(15.0 g)を加えた。反応液を室温で2日間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で精製し、標題化合物(5.93 g)を得た。

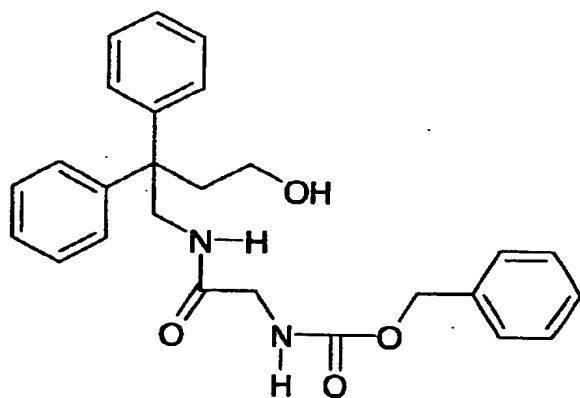
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.63 (2H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.73 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.00 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.23 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.40 (15H, m).

参考例8D

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-ヒドロキシブチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 132】



4-アミノ-3,3-ジフェニルブタノールから参考例1Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

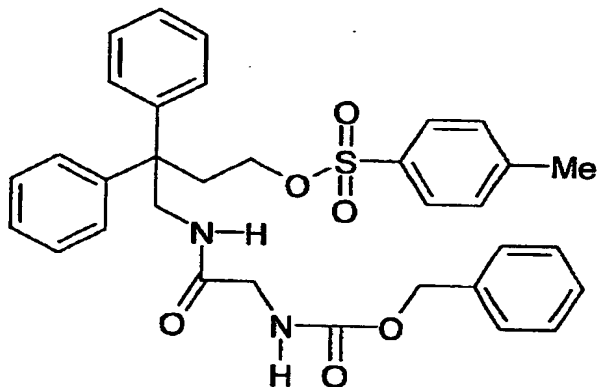
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.71 (1H, s), 2.09-2.14 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.72 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.00 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.08 (2H, s), 5.30 (1H, s), 5.56-5.59 (1H, m), 7.13-7.37 (15H, m).

【 0 1 2 1 】

参考例9D

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)ブチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 1 3 3】



参考例8Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

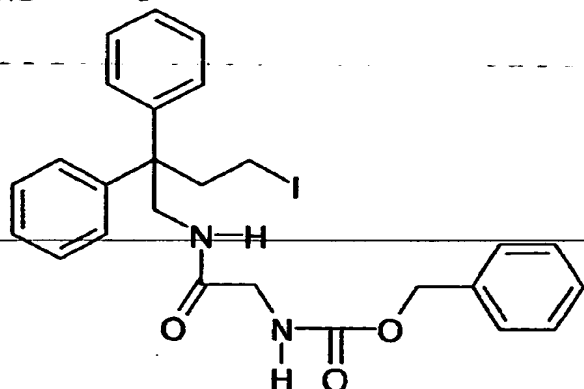
油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.42 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.90-3.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.29 (1H, s), 5.48 (1H, s), 7.09 (4H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.19-7.36 (13H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

参考例10D

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-ヨードブチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 134】



参考例9Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

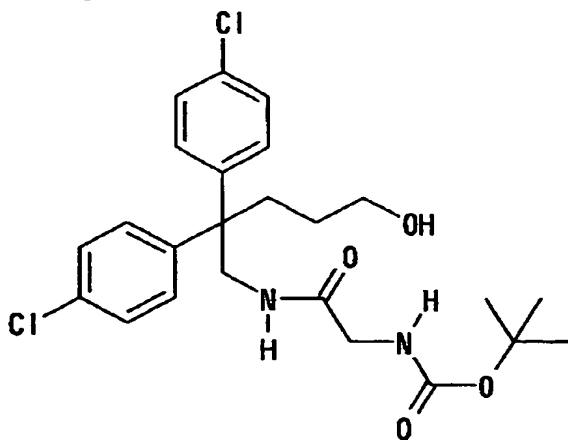
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52-2.70 (2H, m), 3.37-3.59 (2H, m), 3.92-4.10 (4H, m), 4.18 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.15-7.36 (15H, m).

【0122】

参考例11D

tert-ブチル2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 135】



5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-ペンタノールから参考例2Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

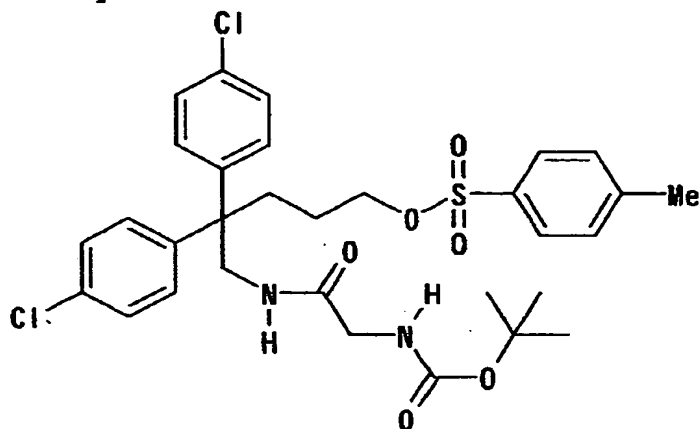
^1NMR (CDCl_3) : 1.23-1.35 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.85 (1H, t, J=5.6Hz), 2.0

5-2.14 (2H, m), 3.55 (2H, q, J=5.6Hz), 3.68 (2H, d, J=6.0Hz), 3.96 (2H, d, J=6.2Hz), 4.98 (1H, br), 5.75 (1H, br), 7.13 (4H, d, J=8.7Hz), 7.29 (4H, d, J=8.7Hz).

参考例12D

tert-ブチル2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 1 3 6】



参考例11Dで得られた化合物から参考例6Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

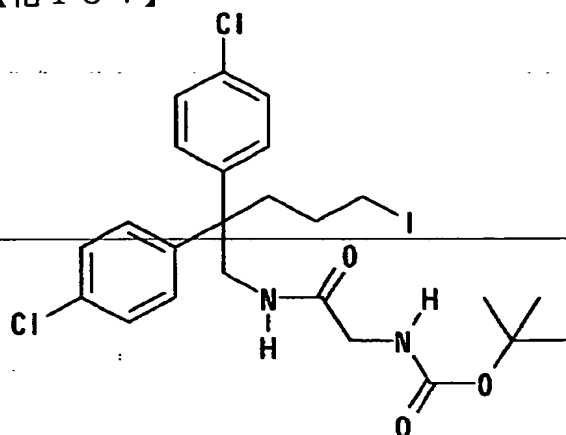
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30-1.38 (2H, m), 1.40 (9H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.68 (2H, d, J=6.1Hz), 3.88-3.96 (4H, m), 4.94 (1H, br), 5.65 (1H, br), 7.02-7.12 (5H, m), 7.24-7.35 (5H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3Hz).

【0 1 2 3】

参考例13D

tert-ブチル2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-ヨードペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 137】



参考例12Dで得られた化合物から参考例7Dと同様にして合成した。

非晶状粉末。

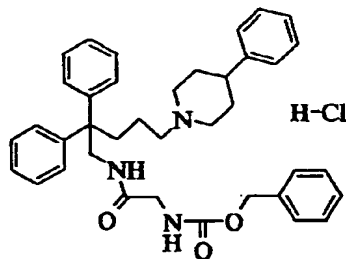
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.41 (9H, s), 1.47-1.56 (2H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.68 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.94 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, br), 5.68 (1H, br), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25-7.33 (4H, m).

【0124】

実施例 1

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 138】



トリフェニルホスフィン(520 mg)のアセトニトリル溶液(10 ml)に氷冷下で臭素(320 mg)を加えた。続いて反応液にベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート(0.88 g)のアセトニトリル溶液(10 ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製(展開溶媒; IPE: 酢酸エチル=1:1)してブロム体を得た。ブロム体のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェニルピペリジン(320 mg)と炭酸カリウム(300 mg)を加えた。反応液を40℃で終夜攪拌した後、水にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: 酢酸エチル)しさらに塩酸塩とした後に、酢酸エチル/エタノールから再結晶し、標題化合物(0.56g)を得た。

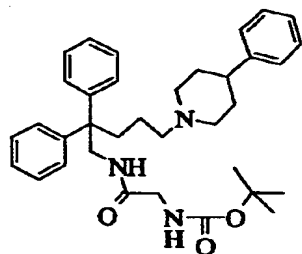
融点: 167-168℃.

【0125】

実施例 2

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化139】



tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートから実施例 1 と同様にして合成した。

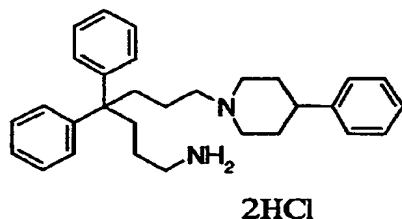
融点: 145-146℃

【0126】

実施例 3

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩

【化140】



7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプタンニトリル(2.2 g

)のTHF (20 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (760 mg)のTHF (40 ml) 懸濁液を氷冷下加え、60℃で14時間攪拌した。反応終了後1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さを塩酸塩とし、ジクロロメタン-IPEから再結晶し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

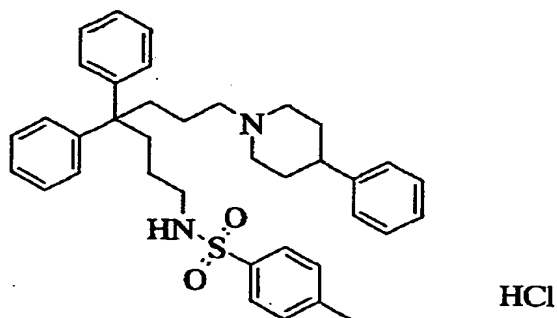
融点： 155-159℃.

【0127】

実施例 4

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

【化141】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (500 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、p-トシルクロリド (209 mg、1.1 mmol) およびDMAP (触媒量) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で精製し、さらに塩酸塩とした後、クロロホルム-IPEで再結晶し、標題化合物 (420 mg) を得た。

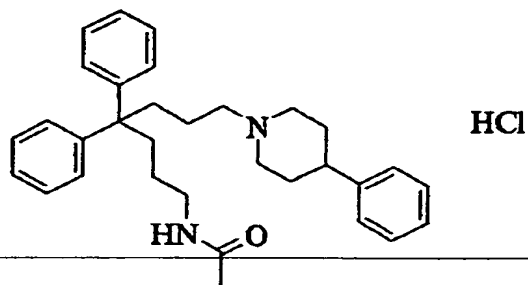
融点： 132-134℃

【0128】

実施例 5

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

【化 1 4 2】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (400 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、無水酢酸 (102 mg、1 mmol) を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~10:1) で溶出して精製した後に、酢酸エチル-IPEから再結晶して標題化合物 (150 mg) を得た。

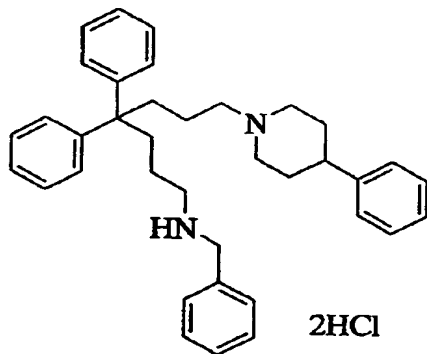
融点： 80-85℃

【0 1 2 9】

実施例 6

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン 2
塩酸塩

【化 1 4 3】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg)、ベンズアルデヒド (106 mg)、p-トシル酸-水和物 (触媒量) のベンゼン (5 ml) 溶液に無水硫酸マグネシウム (1 g) を加え、50℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをメタノール (5 ml) に溶解させ水素化ホウ

素ナトリウム (38 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~20:1) で溶出して精製しさらに塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

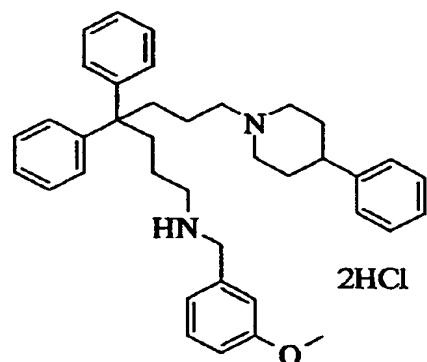
融点: 223-226℃

【0 1 3 0】

実施例 7

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

【化 1 4 4】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒: クロロホルム-IPE.

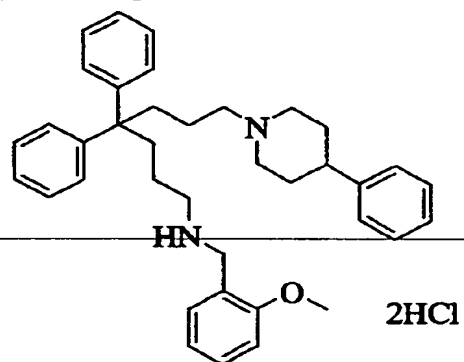
融点: 215-217℃.

【0 1 3 1】

実施例 8

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

【化 1 4 5】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

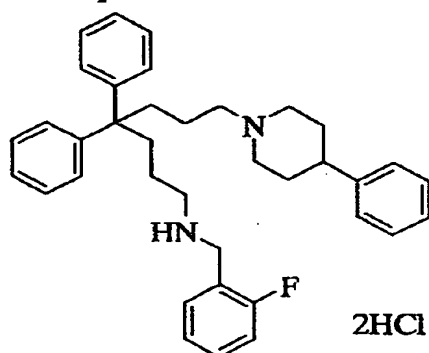
融点： 100-108℃.

【 0 1 3 2】

実施例 9

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩

【化 1 4 6】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE

融点： 198-200℃.

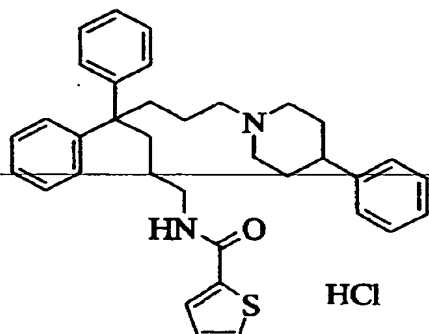
【 0 1 3 3】

実施例 10

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキ

サミド 塩酸塩

【化 1 4 7】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え激しく攪拌しながらテノイルクロリド (146 mg) を加えた。30分後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出し、さらに塩酸塩とし、クロロホルム-I PEから再結晶し、標題化合物(0.5 g)を得た。

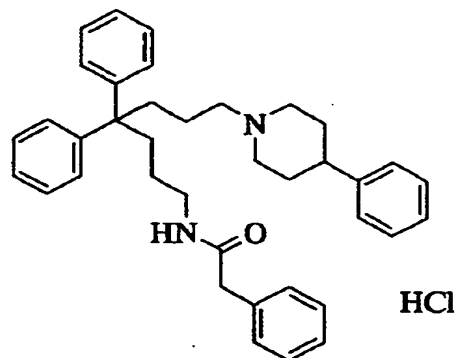
融点： 125-130℃.

【0 1 3 4】

実施例 1 1

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド
塩酸塩

【化 1 4 8】



実施例 1 0 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

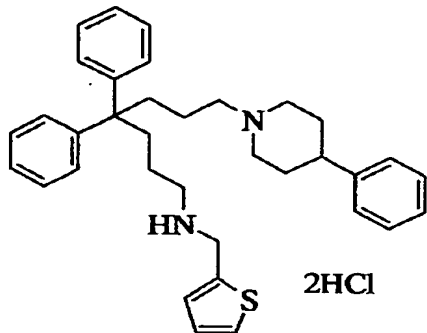
融点： 103-110℃

【 0 1 3 5 】

実施例 1 2

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)
アミン 2塩酸塩

【化 1 4 9】



N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドのフリー体(300 mg)のTHF (5 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチウム(114 mg)のTHF (5 ml) 懸濁液を氷冷下に加え、12時間加熱環流した。反応終了後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し、析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物 (300 mg) をアモルファス晶で得た。得られた化合物の一部を塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶した。

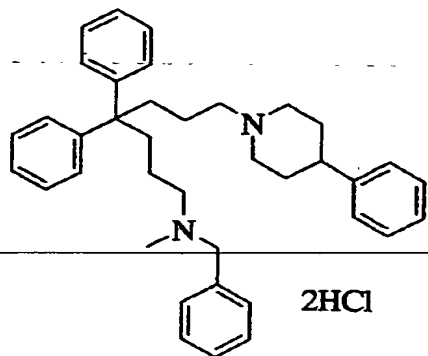
融点： 120-125℃.

【 0 1 3 6 】

実施例 1 3

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)-N-メチル
アミン 2塩酸塩

【化 150】



N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニルピペリジノ)ヘプチル)アミン(175 mg)のアセトニトリル (5 ml) -37%ホルマリン (0.3 ml) 溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) および酢酸 (0.5 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して精製し、塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEで再結晶して標題化合物(130mg)を得た。

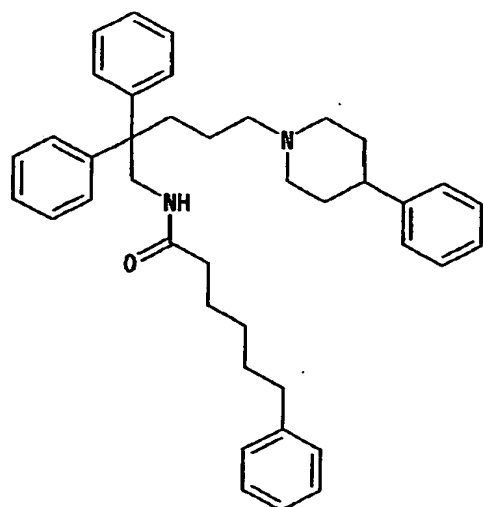
融点： 115-120℃.

【0137】

実施例14

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-6-フェニルヘキサナミド

【化 151】



6-フェニルヘキサン酸 (80 mg) のTHF (5 ml) 溶液に、氷冷下、塩化オキザリル (63 mg) とDMFを一滴加え、2時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。この残さを、参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とトリエチルアミン (56 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下加え、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) ~酢酸エチルで溶出し標題化合物 (110 mg) を得た。

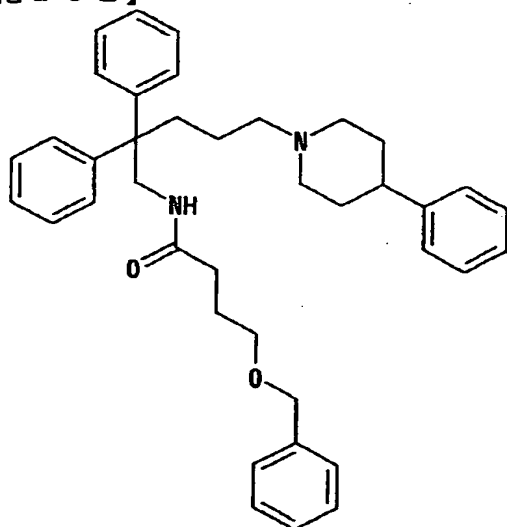
非晶状粉末。

$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25-1.38 (5H, m), 1.45-1.68 (5H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.82-2.03 (6H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.25-2.45 (1H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.88 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 3.99 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.96 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.12-7.34 (20H, m) .

実施例15

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ベンジルオキシブチラミド

【化 1 5 2】



実施例14と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27-1.38 (2H, m), 1.68-2.44 (15H, m), 2.87-2.92 (2H,

m), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 3.99 (2H, d, J=5.9Hz), 4.39 (2H, s), 5.14 (1H, t, J=5.7Hz), 7.15-7.31 (20H, m).

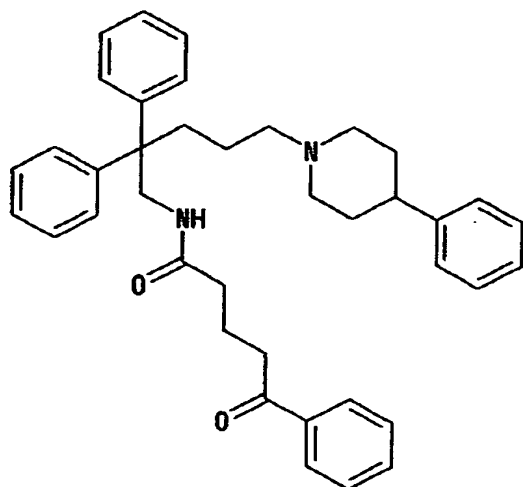
【0138】

実施例16

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ベンゼンソイルブ

チラミド

【化153】



実施例14と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

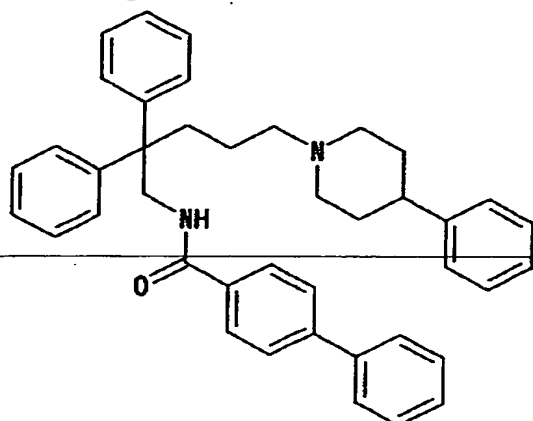
融点：101-102℃。

実施例17

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェニルベンズア

ミド

【化 154】



参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (150 mg) とトリエチルアミン (57 mg) のTHF (5 ml) 溶液に4-ビフェニルカルボニルクロライド (98 mg) を氷冷下に加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題化合物 (110 mg) を得た。

再結晶溶媒：エーテル-ヘキサン。

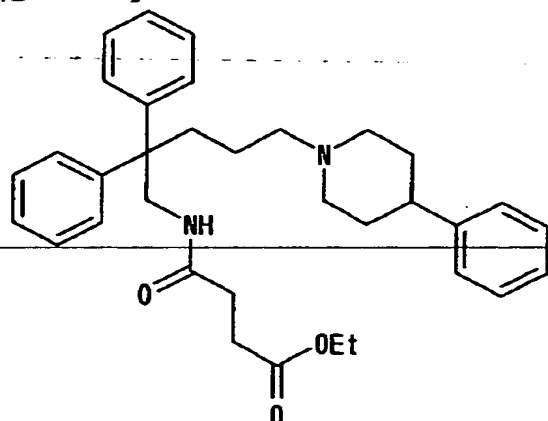
融点： 155-156℃

【0139】

実施例18

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-エトキシカルボニルプロパナミド

【化 155】



実施例17と同様にして合成した。

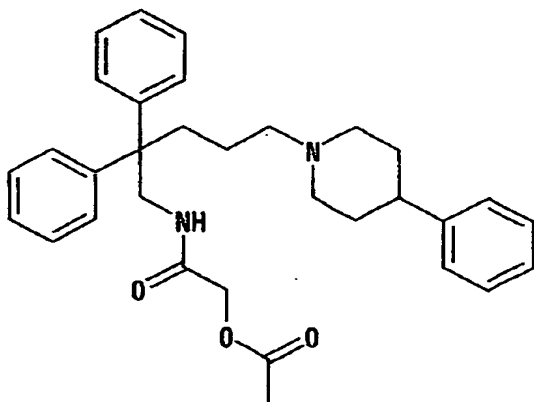
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.31 (5H, m), 1.68-2.60 (15H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.17-7.33 (15H, m).

実施例19

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-アセトキシアセタミド

【化 156】



実施例17と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

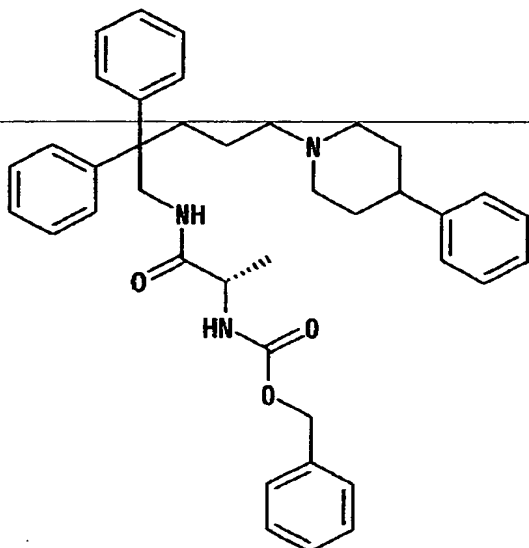
融点：106-107℃。

【0140】

実施例20

ベンジル (1S)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート

【化 1 5 7】



参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とZ-L-アラニン (68 mg)、HOBt (41 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (58 mg) を-20℃で加え、18時間室温で攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (100:1~25:1) で溶出し標題化合物 (120 mg) を得た。

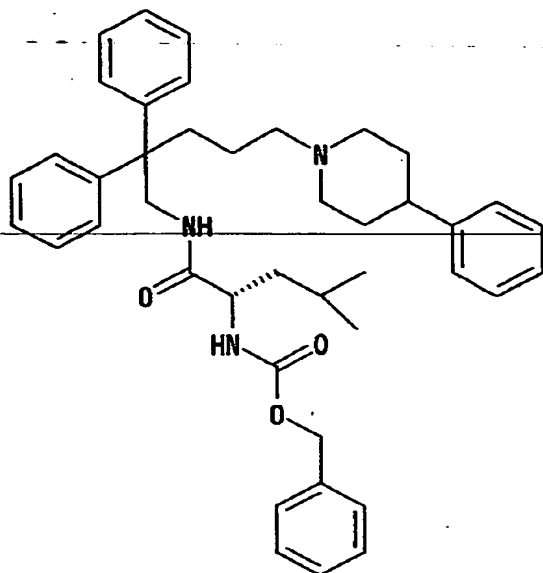
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.59 (4H, s), 1.96 (2H, br), 2.58-2.92 (7H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.11-4.25 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.89 (1H, br), 6.30 (1H, br), 7.12-7.40 (20H, m).

実施例21

ベンジル (1S)-1-(((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)-3-メチルブチルカルバメート

【化 158】



実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

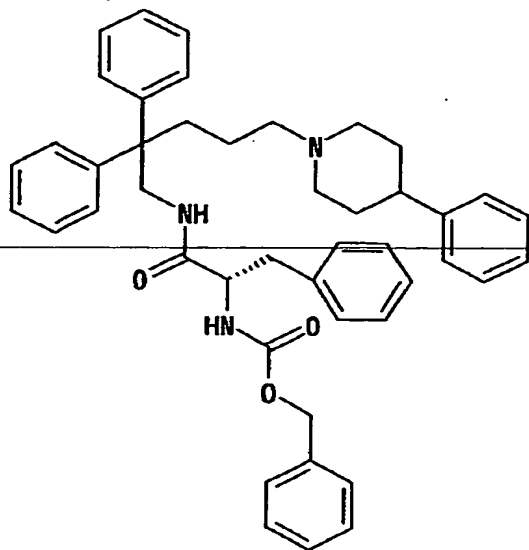
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.21-2.09 (12H, m), 2.22-2.45 (4H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, br s), 7.14-7.35 (20H, m).

【0141】

実施例22

ベンジル (1S)- 1-ベンジル-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 159】



実施例20と同様にして合成した。

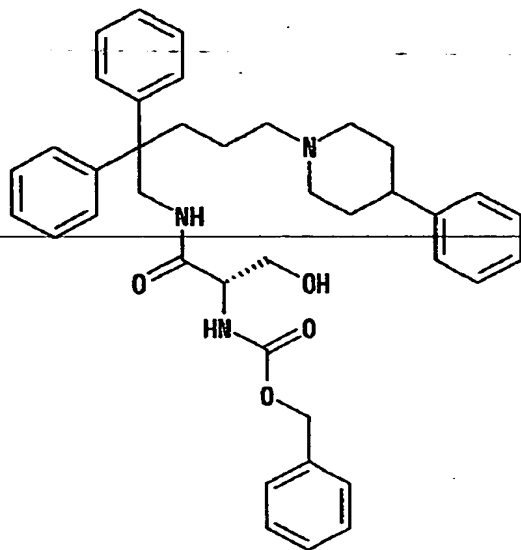
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.28 (3H, m), 1.81-2.03 (6H, m), 2.34-2.47 (3H, m), 2.99-3.02 (4H, m), 3.90-3.92 (2H, m), 4.06-4.30 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.42 (1H, br), 5.53 (1H, br), 7.04-7.32 (25H, m).

実施例23

(1S)-ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソエチルカルバメート

【化 160】



実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

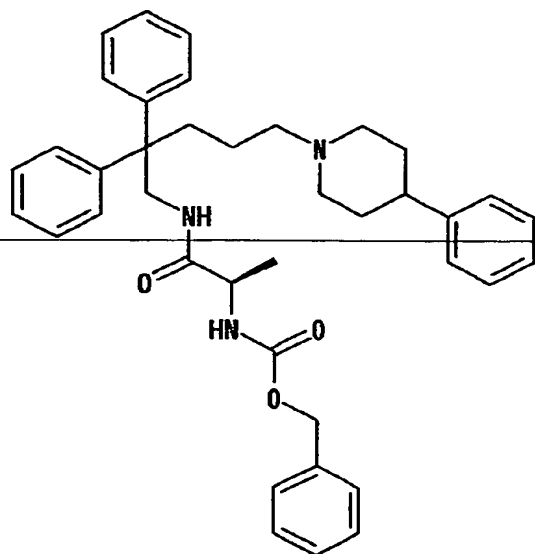
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.46 (2H, m), 1.82-2.30 (9H, m), 2.50-2.56 (3H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 4.7Hz), 3.84 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 5.0Hz), 4.06-4.17 (3H, m), 5.02 (2H, s), 5.98 (1H, br), 6.02 (1H, br), 7.14-7.32 (20H, m).

【0142】

実施例24

ベンジル (1R)-2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチルカルバメート

【化 1 6 1】



実施例20と同様にして合成した。

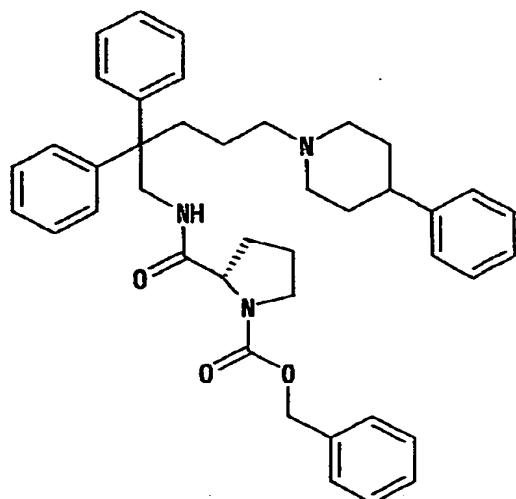
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (6H, m), 1.71-2.09 (6H, m), 2.24-2.52 (3H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.83-4.16 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.30 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.55 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.14-7.34 (20H, m).

実施例25

ベンジル (2S)-2-(((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)カルボニル)-1-ピロリジンカルボン酸

【化 1 6 2】



実施例20と同様にして合成した。

非晶状粉末。

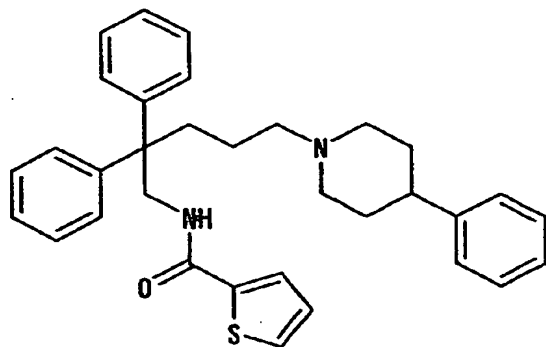
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.28 (2H, m), 1.61-2.47 (13H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.86-4.25 (3H, m), 5.07 (2H, br s), 5.54, 6.07 (1H, 2br), 7.16-7.34 (20H, m).

【0143】

実施例26

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化163】



参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (510 mg) と2-チオフエンカルボン酸 (176 mg) のアセトニトリル (20 ml) 溶液にWSC (265 mg) を氷冷下加え、16時間室温で攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題化合物 (510 mg) を得た。

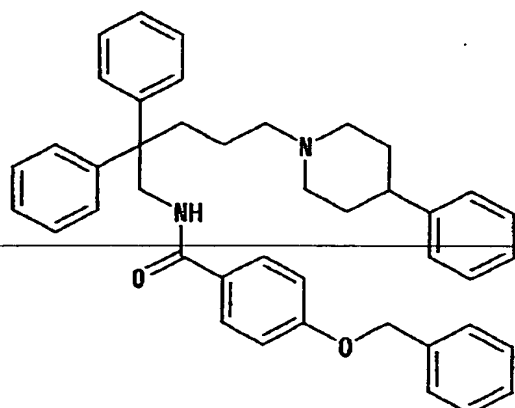
再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：80-81℃。

実施例27

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ベンジルオキシベンズアミド

【化 164】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

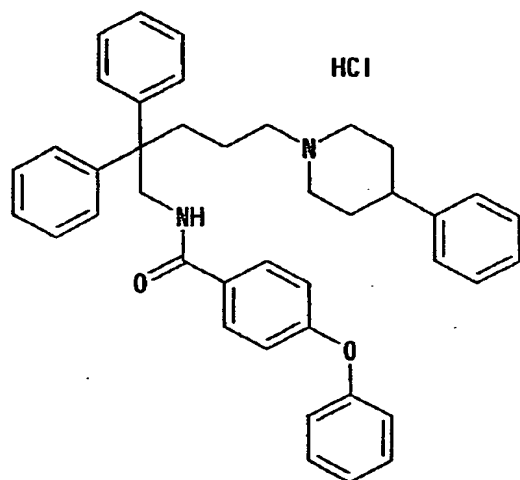
融点：148-149℃。

【0144】

実施例28

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェノキシベンズ
アミド 塩酸塩

【化 165】



実施例26と同様にして合成し、塩酸塩とした。

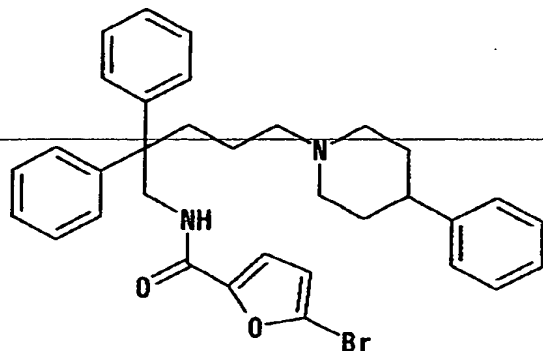
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：199-204℃。

実施例29

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ブロモ-2-フラン
カルボン酸アミド

【化166】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

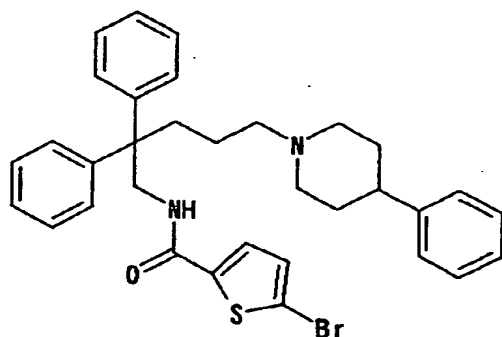
融点：129-130℃。

【0145】

実施例30

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ブロモ-2-チオフ
エンカルボン酸アミド

【化167】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

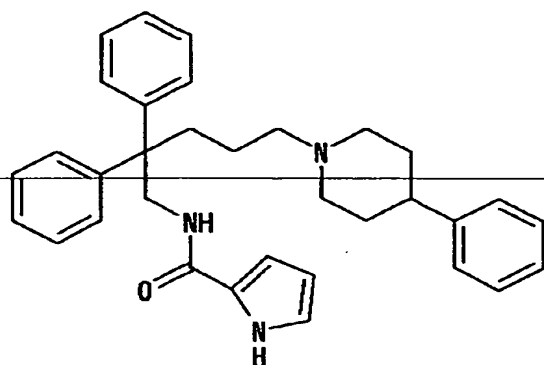
融点：147-148℃。

実施例31

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-2-ピロールカルボン

酸アミド

【化168】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

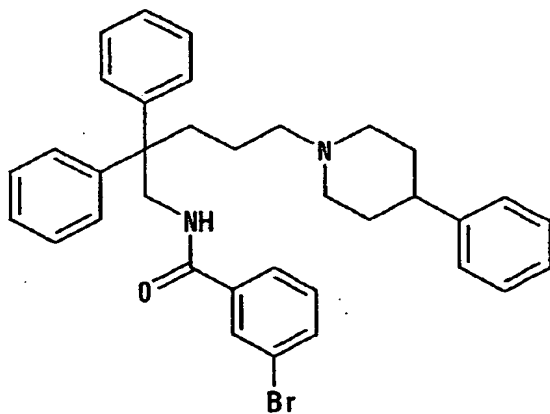
融点：155-156℃。

【0146】

実施例32

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-ブロモベンズアミド

【化169】



実施例26と同様にして合成した。

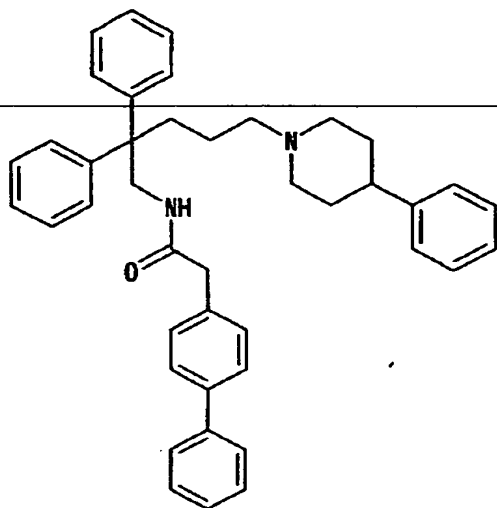
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：103-104℃。

実施例33

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ビフェニルアセタミド

【化170】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

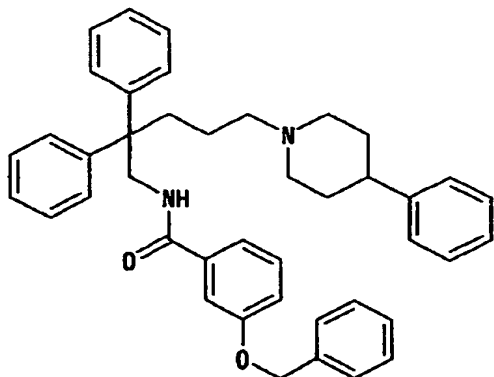
融点：86-87℃。

【0147】

実施例34

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-ベンジルオキシベンズアミド

【化171】



実施例26と同様にして合成した。

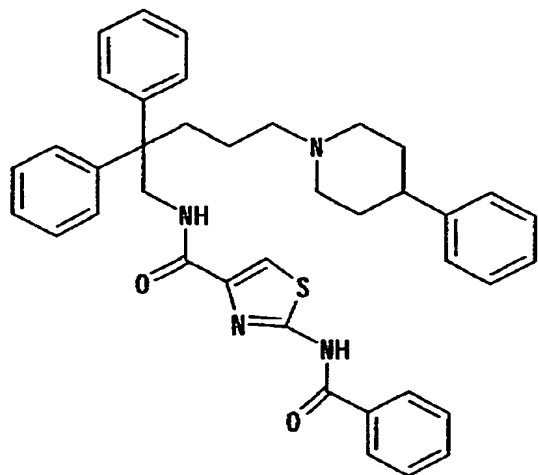
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：122－123℃.

実施例35

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)- 2-ベンゾイルアミノ
チアゾール-4-カルボキサミド

【化 1 7 2】



実施例26と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

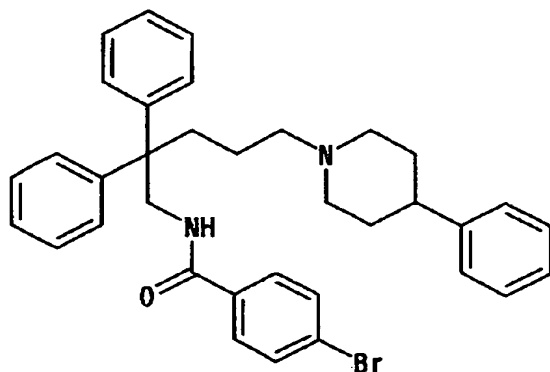
融点：181－182℃.

【 0 1 4 8】

実施例36

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)- 4-ブロモベンズアミ
ド

【化 1 7 3】



実施例17と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

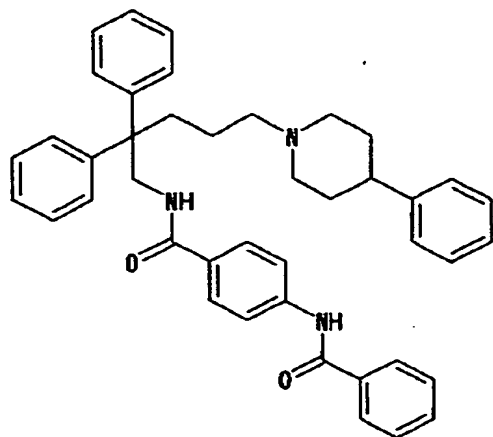
融点：140-141℃。

実施例37

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ベンゾイルアミノ

ベンズアミド

【化174】



実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

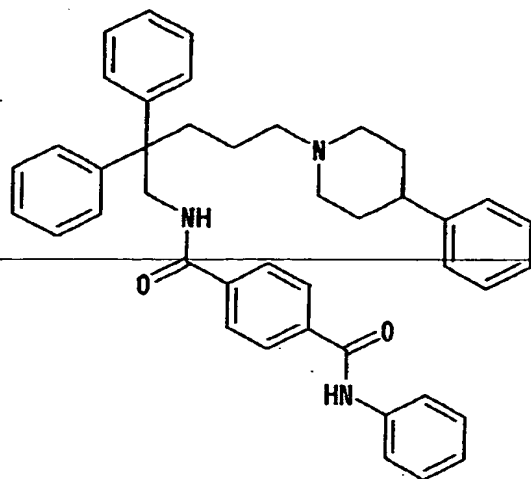
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.43 (3H, m), 1.63-1.92 (5H, m), 2.13-2.41 (5H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 4.18 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.67 (1H, br s), 7.14-7.39 (15H, m), 7.46-7.58 (5H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84-7.89 (3H, m).

【0149】

実施例38

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-フェニルアミノカルボニルベンズアミド

【化 175】



実施例26と同様にして合成した。

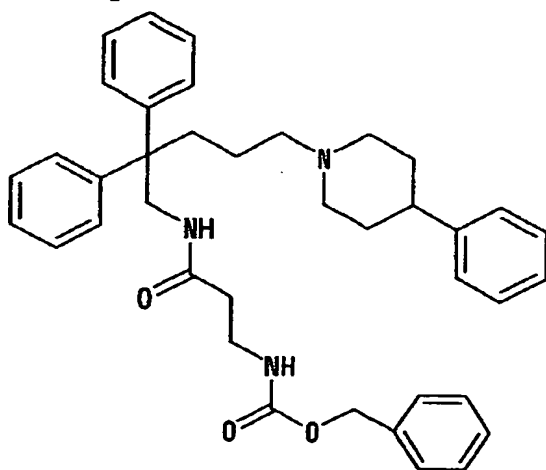
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：134-135℃。

実施例39

ベンジル 3-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-3-
オキソプロピルカルバメート

【化 176】



実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.67-2.09 (8H, m), 2.20-2.61 (5H,

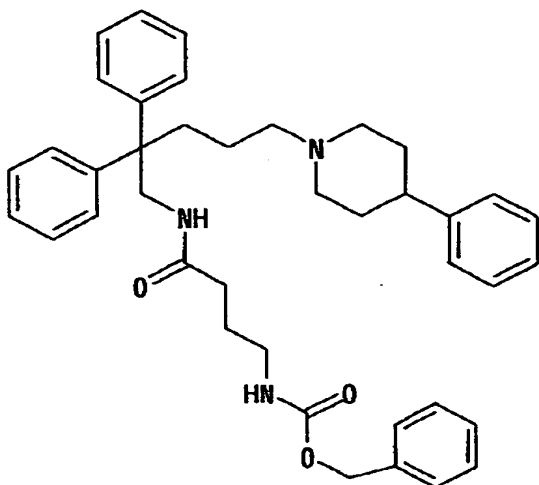
m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.42 (2H, q, J=5.9Hz), 4.00 (2H, d, J=6.1Hz), 5.08 (1H, br), 5.11 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.13-7.37 (20H, m).

【 0 1 5 0 】

実施例40

ベンジル 4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソブチルカルバメート

【化 1 7 7】



実施例26と同様にして合成した。

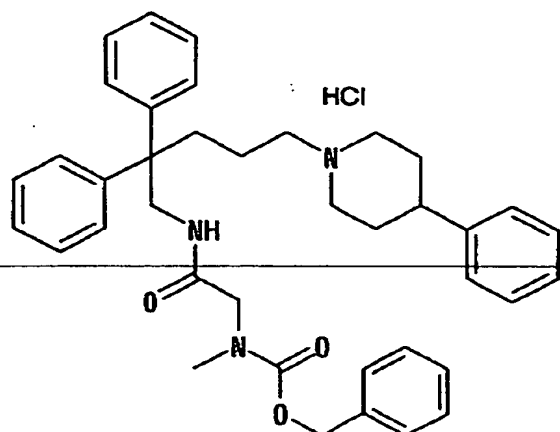
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.67-2.12 (12H, m), 2.24-2.52 (3H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.10 (2H, q, J=6.4Hz), 4.00 (2H, d, J=5.9Hz), 5.05 (2H, s), 5.14 (1H, br), 5.30 (1H, br), 7.17-7.32 (20H, m).

実施例41

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル(メチル)カルバメート 塩酸塩

【化 1 7 8】



実施例26と同様にして合成した。

非晶状粉末。

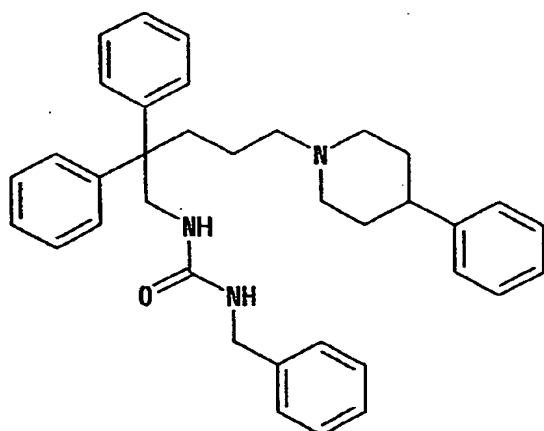
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.68 (3H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.65 (4H, br s), 2.89 (5H, br s), 3.49-3.55 (2H, m), 3.88-4.00 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.66 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.15-7.35 (20H, m), 12.02 (1H, br).

【 0 1 5 1】

実施例42

1-ベンジル-3-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ウレア

【化 1 7 9】



参考例5Dで合成した2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタンアミン (110 mg) とイソシアン酸ベンジル (41 mg) のピリジン (5 ml) 溶液を3時間室温で攪拌した後、減圧下、濃縮した。この残さを水 (100 ml) と酢酸エチル (

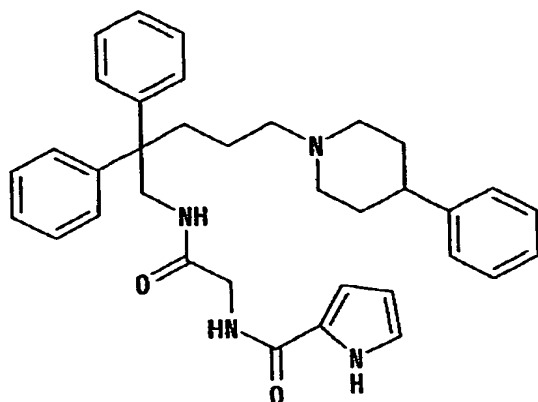
100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物 (14 mg) を得た。

融点: 156-157℃.

実施例43

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-ピロール-2-カルボキサミド

【化 180】



実施例2で合成した tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (4.0 g) の酢酸エチル (60 ml) 溶液に4N塩化水素-酢酸エチル (150 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール-酢酸エチルで再沈殿させ、ジアミンを塩酸塩として得た (4.3 g)。このアミン塩酸塩 (200 mg) とピロール-2-カルボン酸 (46 mg)、トリエチルアミン (77 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に氷冷下、WSC (80 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (5:1) で溶出し、さらに酢酸-エチルヘキサンから再結晶し標題化合物 (97 mg) を得た。

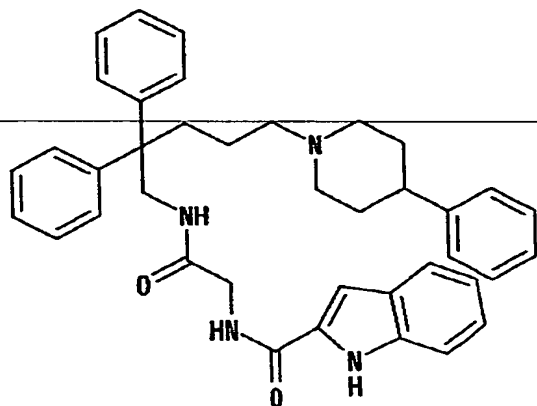
融点: 158-159℃.

【0152】

実施例44

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-インドール-2-カルボキサミド

【化 181】



実施例43と同様にして合成した。

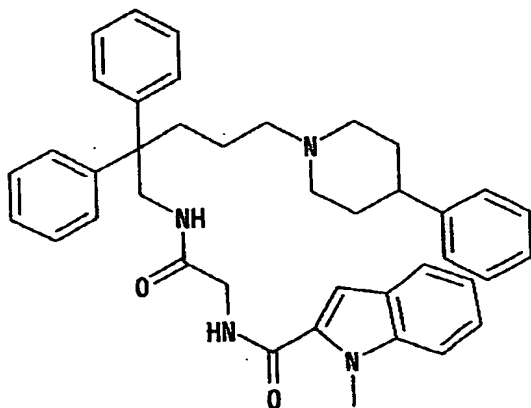
再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：184-185℃。

実施例45

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-1-メチルインドール-2-カルボキサミド

【化 182】



実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.76-2.48 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.98-4.06 (4H, m), 5.76 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 7.1

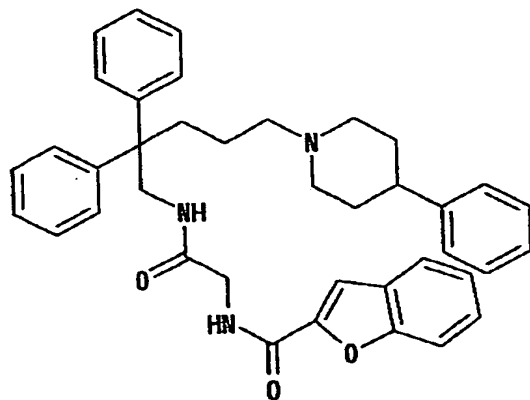
1-7.41 (19H, m), 7.63-7.67 (1H, m).

【0153】

実施例46

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

【化183】



実施例43と同様にして合成した。

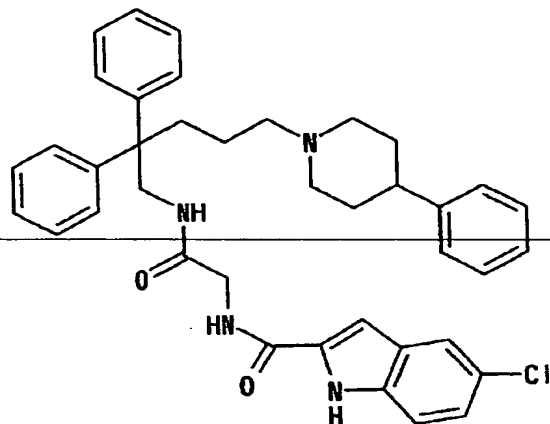
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.80-2.47 (11H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 4.01-4.07 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 7.06-7.55 (20H, m), 7.68-7.72 (1H, m).

実施例47

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド

【化 184】



実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

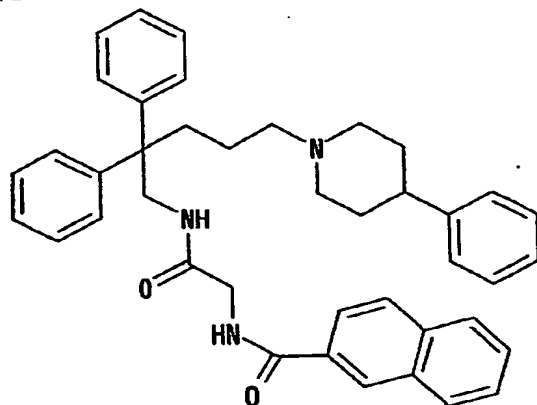
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.29 (2H, m), 1.73-2.35 (13H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.98-4.17 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 6.92 (1H, s), 7.06-7.63 (19H, m), 9.92 (1H, s).

【0154】

実施例48

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-ナフタレン-2-カルボキサミド

【化 185】



実施例43と同様にして合成した。

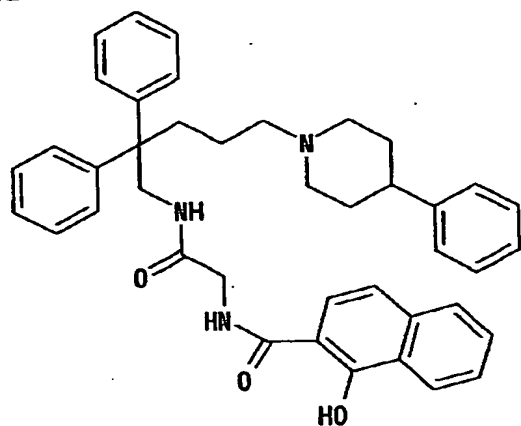
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.19 (9H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.98-4.05 (4H, m), 5.92 (1H, brs), 7.09-7.26 (15H, m), 7.53-7.59 (3H, m), 7.86-7.88 (4H, m), 8.32 (1H, s).

実施例49

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド

【化 186】



実施例43と同様にして合成した。

非晶状粉末。

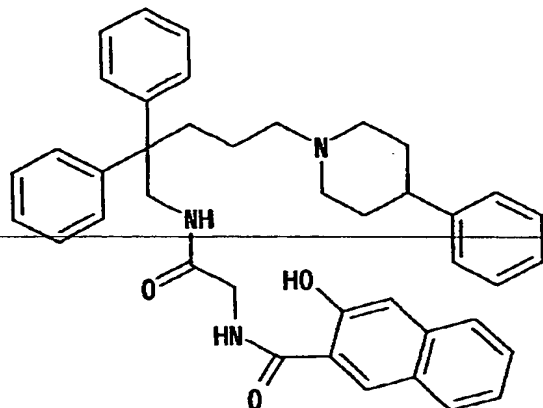
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.33 (2H, m), 1.75-2.11 (10H, m), 2.38-2.46 (3H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 4.00-4.05 (4H, m), 5.89 (1H, brs), 7.08-7.24 (18 H, m), 7.45-7.72 (3H, m), 8.39-8.43 (1H, m).

【0155】

実施例50

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド

【化 187】



実施例43と同様にして合成した。

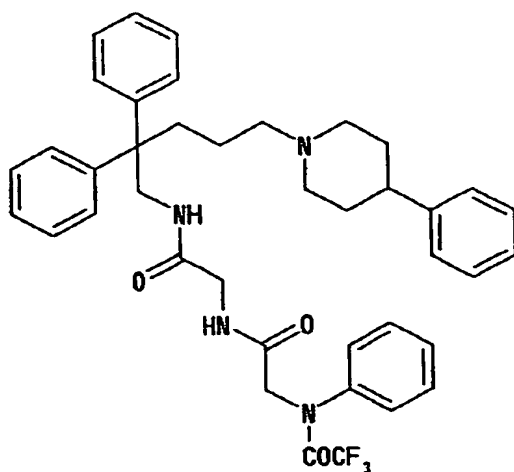
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.34 (2H, m), 1.85-2.21 (10H, m), 2.42-2.49 (3H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 4.01-4.06 (4H, m), 5.80 (1H, brs), 7.08-7.35 (18 H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

実施例51

N-(2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセタミド

【化 188】



実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

融点：145-146℃。

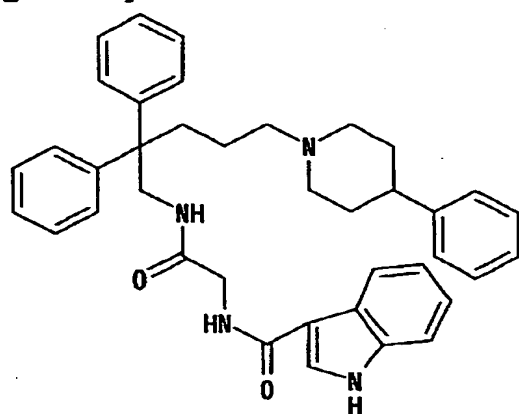
【0156】

実施例52

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ

エチル)-インドール-3-カルボキサミド

【化189】



実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

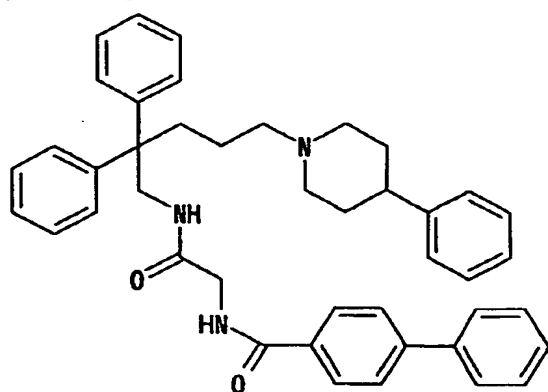
融点：153-154℃。

実施例53

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ

エチル)-4-ビフェニルカルボキサミド

【化190】



実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (120 mg) とトリエチルアミン (80 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下、4-ビフェニルカルボニルクロライド (54 mg) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し標題化合物 (100 mg) を得た。

非晶状粉末。

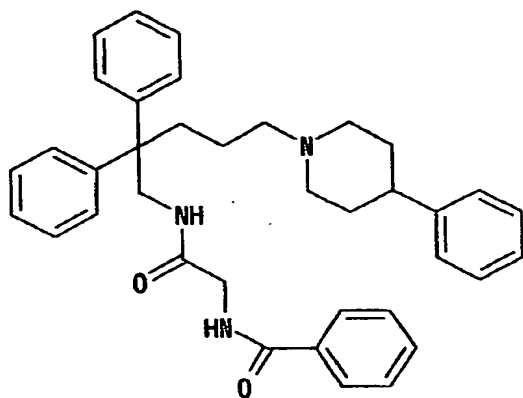
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.48 (2H, m), 1.81-2.36 (9H, m), 2.42-2.68 (3H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 4.01-4.13 (4H, m), 5.81 (1H, brs), 7.10-7.29 (20H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

【0157】

実施例54

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)-ベンズアミド

【化191】



実施例53と同様にして合成した。

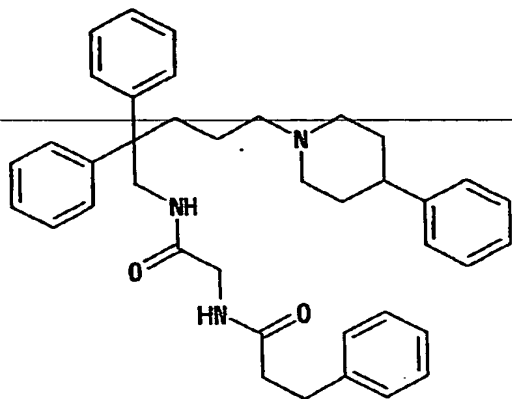
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.55 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.02-2.31 (9H, m), 2.54-2.60 (3H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 5.89-5.92 (1H, m), 7.07-7.54 (18H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.04-8.18 (1H, m).

実施例55

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-3-フェニルプロパナミド

【化 192】



実施例53と同様にして合成した。

非晶状粉末。

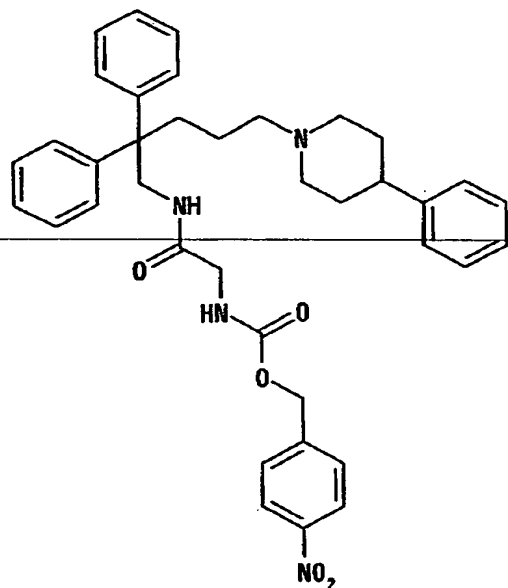
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.78-2.17 (9H, m), 2.39-2.53 (4H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.73 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.99 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.67-5.73 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 7.13-7.31 (20H, m).

【0158】

実施例56

4-ニトロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 193】



実施例53と同様にして合成した。

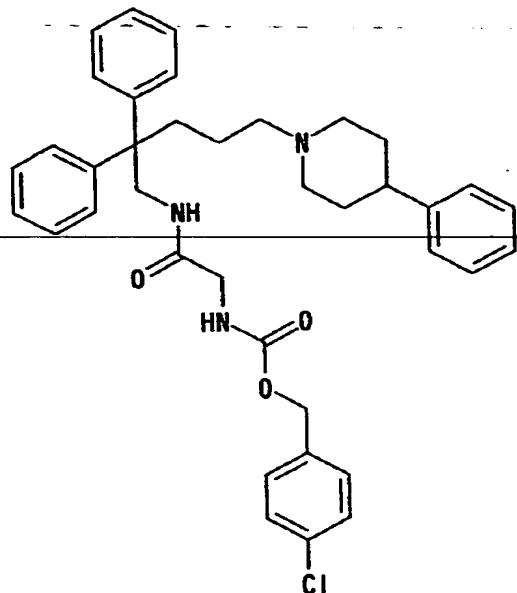
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.78-2.15 (8H, m), 2.29-2.49 (3H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.01 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.53 (1H, s), 5.79 (1H, s), 7.13-7.32 (15H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

実施例57

4-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化194】



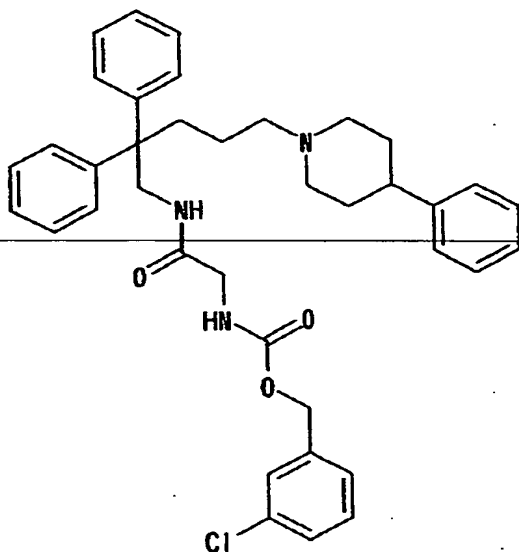
実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩（150 mg）とトリエチルアミン（115 mg）のTHF（6 ml）溶液に0-4-クロロベンジル-0'-4-ニトロフェニルカーボネート（175 mg）を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和重曹水（100 ml）を加え酢酸エチル（100 ml）で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール（10:1）で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標題化合物（124 mg）を得た。
融点：130-131℃。

【0159】

実施例58

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 195】



実施例57と同様にして合成した。

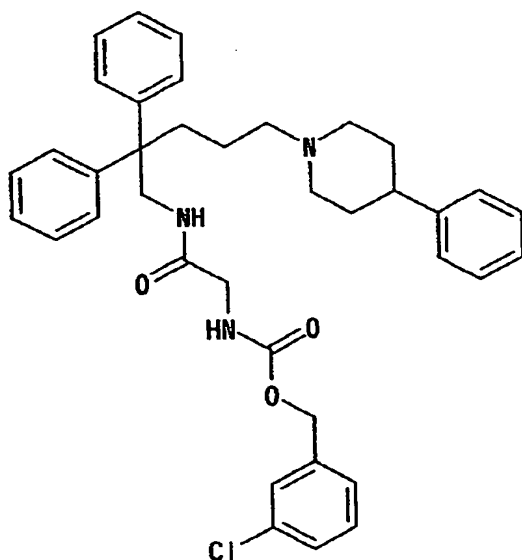
再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：125-126℃。

実施例59

3-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 196】



実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

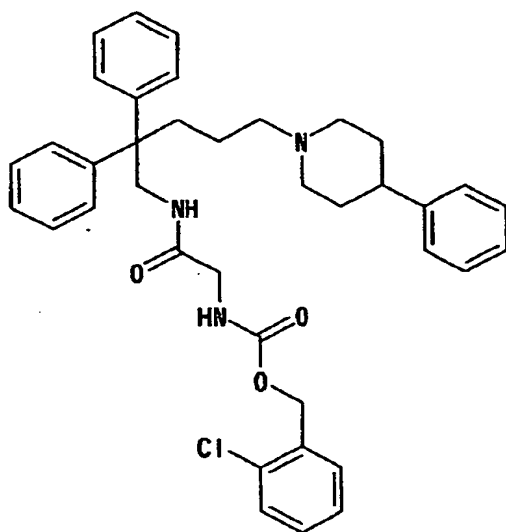
融点：125-126℃。

【0160】

実施例60

2-クロロベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)ア
ミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化197】



実施例57と同様にして合成した。

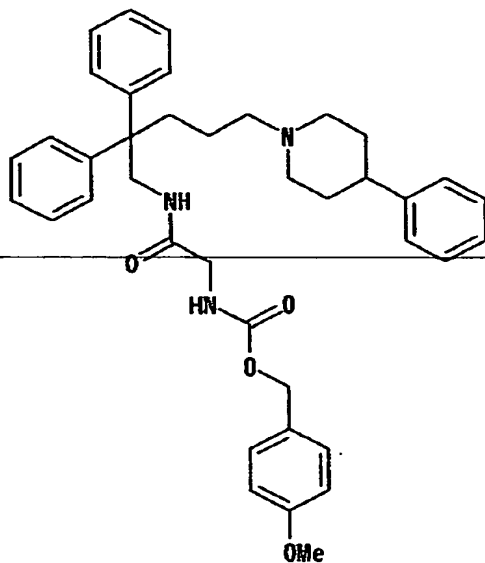
再結晶溶媒：ジエチルエーテル。

融点：83-84℃。

実施例61

4-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)
アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化198】



実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：115-116℃。

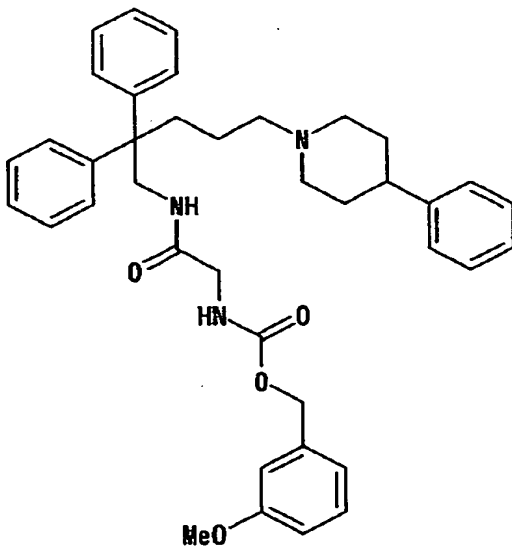
【0161】

実施例62

3-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化199】



実施例57と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサン。

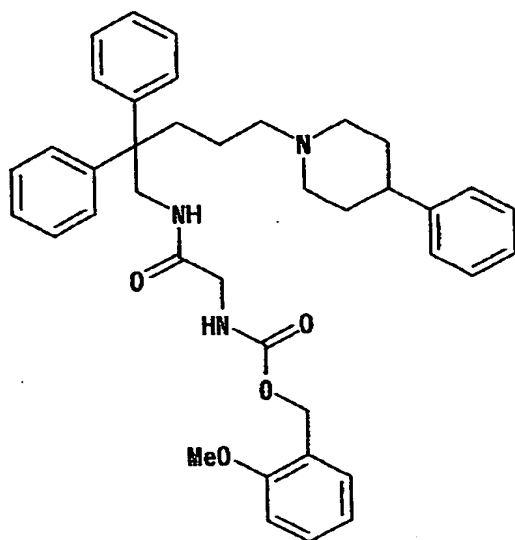
融点：96-97℃。

実施例63

2-メトキシベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)

アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化200】



実施例57と同様にして合成した。

非晶状粉末。

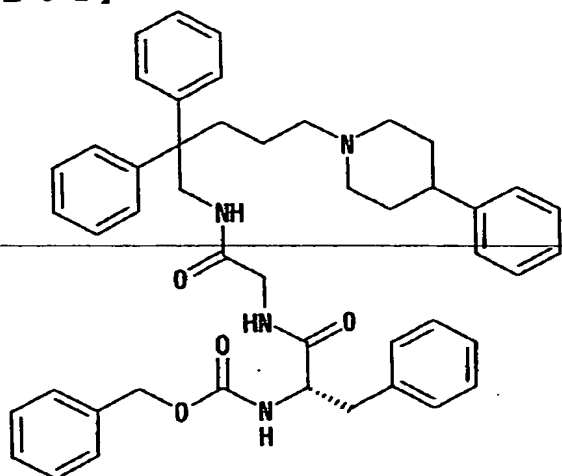
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.70-2.11 (8H, m), 2.26-2.52 (3H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.83 (3H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.41 (1H, brs), 5.62 (1H, brs), 6.87-6.98 (2H, m), 7.14-7.35 (17H, m).

【0162】

実施例64

ベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 2 0 1】



実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩 (200 mg) と Z-L-フェニルアラニン (125 mg)、HOBt (79 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液にWSC (80 mg) を -20°C で加え、3日間室温で撹拌した。反応液に水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し標題化合物 (123 mg) を得た。

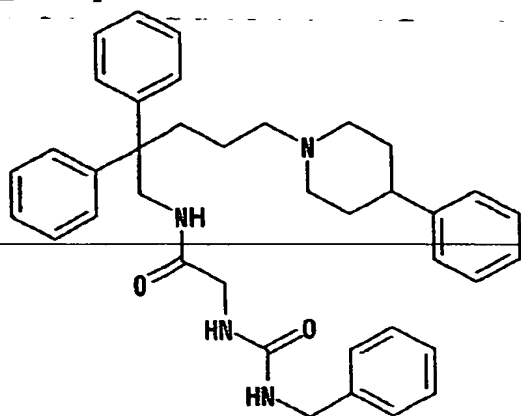
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.45 (2H, m), 1.81-2.41 (8H, m), 2.42-2.69 (2H, m), 2.83-3.31 (4H, m), 3.60-4.12 (5H, m), 4.40-4.59 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.84 (1H, brs), 7.07-7.28 (25H, m), 7.58 (1H, brs).

実施例65

2-(((ベンジルアミノ)カルボニル)アミノ)-N-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アセタミド

【化 202】



実施例43と同様にしてジアミン塩酸塩を合成した。このジアミン塩酸塩（150 mg）とイソシアン酸ベンジル（42 mg）のピリジン（5 ml）溶液を3時間室温で攪拌した。反応液を飽和重曹水（100 ml）と酢酸エチル（100 ml）で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さを酢酸エチル～酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶し標題化合物（130 mg）を得た。

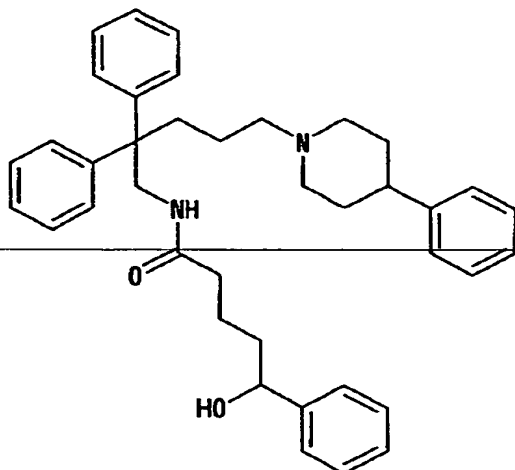
融点：149–152℃.

【0163】

実施例66

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ヒドロキシ-5-フェニルペンタノイルアミド

【化 2 0 3】



実施例16で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-4-ベンゾイルブチロイルアミド (100 mg) のTHF (2 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10 mg) を氷冷下に加え、氷冷下30分、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) と酢酸エチル (100 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1~10:1) で溶出し標題化合物 (70 mg) を得た。

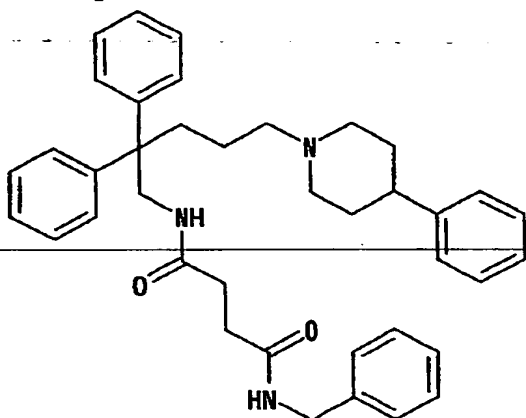
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.36 (2H, m), 1.61-1.77 (7H, m), 1.93-2.12 (6H, m), 2.31-2.51 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.59-4.67 (1H, m), 5.16 (1H, s), 7.14-7.32 (20H, m).

実施例67

N-ベンジル-N'-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)スクシナミド

【化 204】



実施例18で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-エトキシカルボニルプロピオニルアミド (100 mg) のTHF (1 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し2規定塩酸 (1 ml) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮しカルボン酸を得た。得られたカルボン酸とベンジルアミン (23 mg)、HOBt (30 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液にWSC (42 mg) を-20℃で加え、16時間室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (10:1～20:3) で溶出し標題化合物 (100 mg) を得た。非晶状粉末。

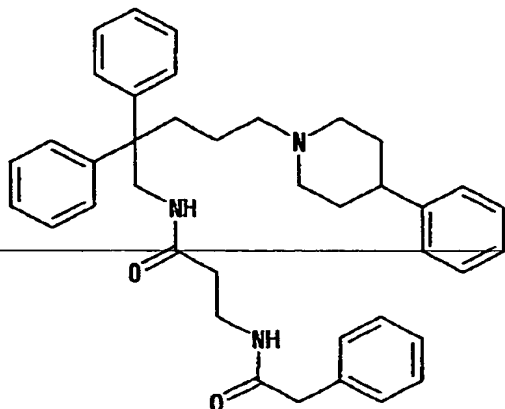
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.35 (2H, m), 1.72-2.15 (9H, m), 2.27-2.50 (6H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.37 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.41-5.47 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 7.14-7.33 (20H, m).

【0164】

実施例68

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-((フェニルアセチル)アミノ)プロパナミド

【化 205】



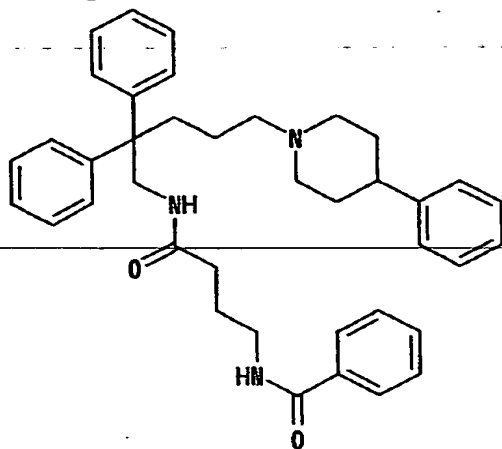
実施例39で合成したベンジル 3-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-3-オキソプロピルカルバメート (370 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (37 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間、70℃で10時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ~ 酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出しジアミンとした。このジアミンとトリエチルアミン (74 mg) のTHF (10 ml) 溶液に氷冷下塩化フェニルアセチル (82 mg) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル~酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し標題化合物 (68 mg) を得た。

融点：149-150℃。

実施例69

N-(4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソベンズアミド

【化 206】



実施例40で合成したベンジル 4-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソブチルカルバメートから実施例67と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

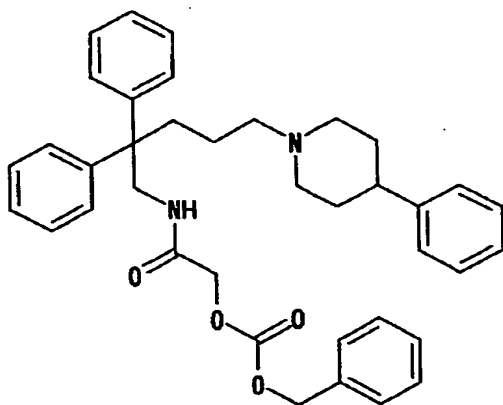
融点：144-145℃.

【0.165】

実施例70

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカーボネート

【化 207】



実施例19で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-アセトキシアセタミド (130 mg) のTHF (5 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム

水溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さとトリエチルアミン (272 mg)、DMAP (2 mg) の THF (5 ml) 溶液に塩化カルボベンゾキシ (448 mg) を氷冷下加え、20時間室温で攪拌した。反応液に飽和重曹水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1～10:1) で溶出し標題化合物 (70 mg) を得た。

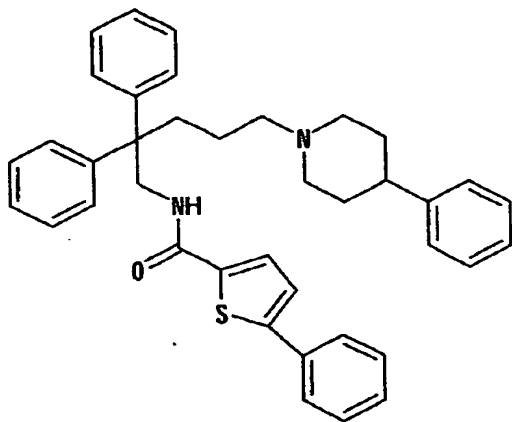
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.37 (2H, m), 1.66-2.08 (6H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.77 (1H, brs), 7.14-7.39 (20H, m).

実施例71

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-フェニル-2-チオフェンカルボン酸アミド

【化 2 0 8】



実施例30で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸アミド (140 mg) とフェニルほう酸 (33 mg)、2規定炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (28 mg) を加え、窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。冷却後、反応液を水 (200 ml) で希釈し酢酸

エチル (200 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。この残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で溶出し、さらに再結晶し標題化合物 (66 mg) を得た。

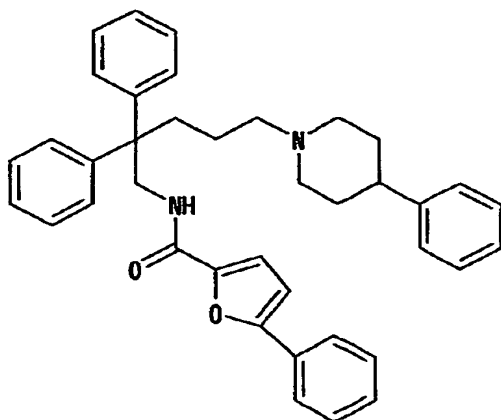
融点 : 137-138°C.

【 0 1 6 6 】

実施例72

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)- 5-フェニル-2-フランカルボン酸アミド

【化 2 0 9】



実施例29で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)- 5-ブロモ-2-フランカルボン酸アミドから実施例70と同様にして合成した。

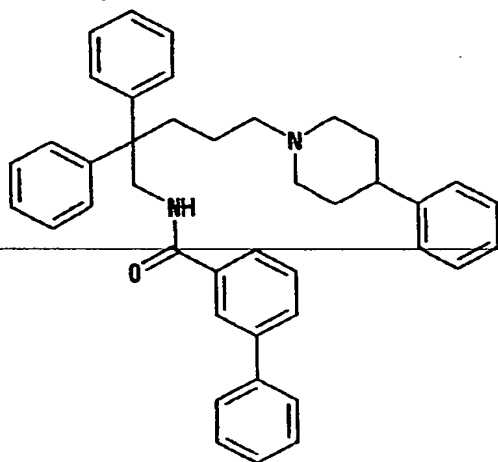
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル-ヘキサン

融点 : 131-132°C.

実施例73

N-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)- 3-フェニルベンズアミド

【化 2 1 0】



実施例32で合成したN-(2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)-3-ブロモベンズアミドから実施例70と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン

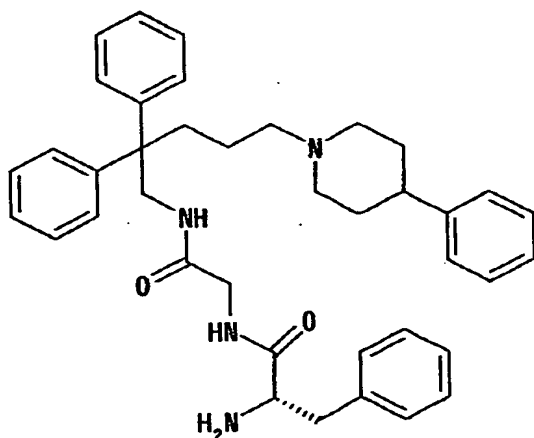
融点：140-141℃.

【0 1 6 7】

実施例74

(2S)-2-アミノ-N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキシエチル)-3-フェニルプロパナミド

【化 2 1 1】



実施例63で合成したベンジル (1S)-1-ベンジル-2-((2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキシエチル)アミノ)-2-オキシエチルカルバメート (110 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (

11 mg) を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:3) ～酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出し標題化合物 (40 mg) を得た。

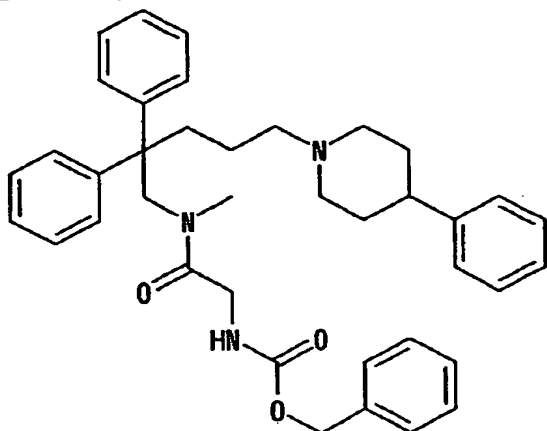
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.42 (2H, m), 1.70-2.19 (9H, m), 2.25-2.58 (3H, m), 2.60-3.29 (4H, m), 3.45-4.37 (6H, m), 5.58-5.81 (2H, m), 7.02-7.27 (20H, m), 7.87 (1H, brs).

実施例75

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)メチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 2 1 2】



参考例1B-8で合成した1-ホルムアミノ-2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン (420 mg) のTHF (15 ml) 溶液にLAH (112 mg) を氷冷下加え、室温で2時間、60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却し、氷冷下、水 (5 ml) 続いて2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を少しずつ加え、エーテル (300 ml) を加えセライトでろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1) ～酢酸エチル-メタノール-飽和アンモニア水 (50:10:1) で溶出した。これとL-グリシン (84 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にWSC (76 mg) を氷冷下加え、16時間室温で攪拌した。反応液

に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル～酢酸エチル-メタノール (20:1) で溶出し標題化合物 (130 mg) を得た。

非晶状粉末。

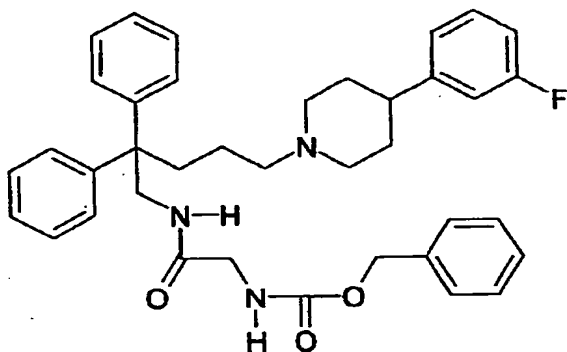
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.39 (2H, m), 1.65-2.05 (9H, m), 2.23-2.51 (3H, m), 2.75-2.96 (2H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.20-7.35 (20H, m).

【 0 1 6 8 】

実施例76

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 1 3】



参考例 7 D で得られた化合物 (0.31 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン (178 mg) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール-酢酸エチル (0:100-5:95) で精製した。得られたフリーアミンのエタノール溶液 (10 ml) に、氷冷下 1 M エーテル性塩酸 (2.0 ml) を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標題化合物 (0.29 g) を得た。

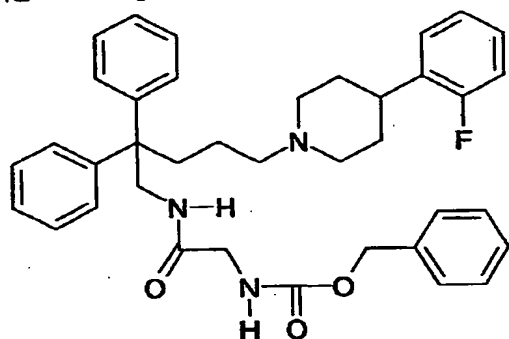
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23-1.33 (2H, m), 1.43-1.47 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.57-2.90 (7H, m), 3.84-4.13 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.90-7.61 (19H, m), 11.37 (1H, brs).

実施例77

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 1 4】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

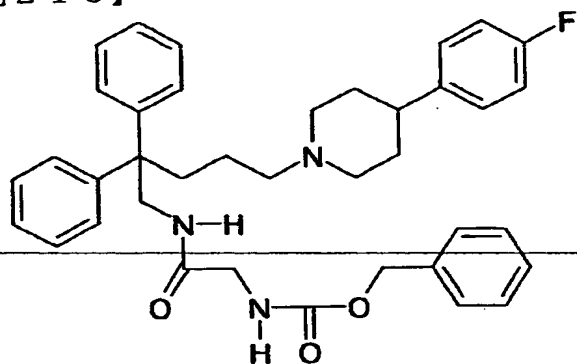
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 (2H, brs), 1.47 (2H, s), 1.96-2.00 (2H, m), 2.53-3.11 (7H, m), 3.81-3.98 (6H, m), 5.01 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.98-7.43 (19H, m), 11.30 (1H, brs).

【0 1 6 9】

実施例78

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 1 5】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

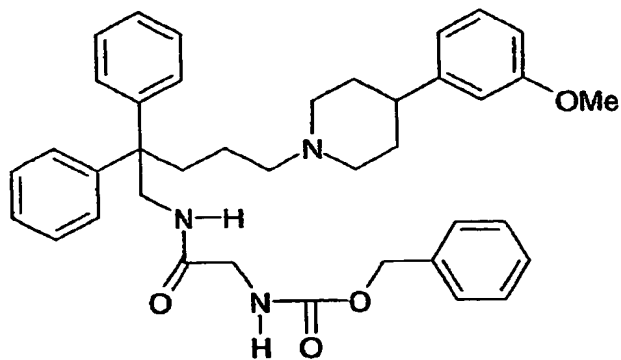
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (2H, brs), 1.69 (2H, brs), 1.93-1.97 (2H, m), 2.54-2.89 (7H, m), 3.78-3.98 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.96-7.38 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

実施例79

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 1 6】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

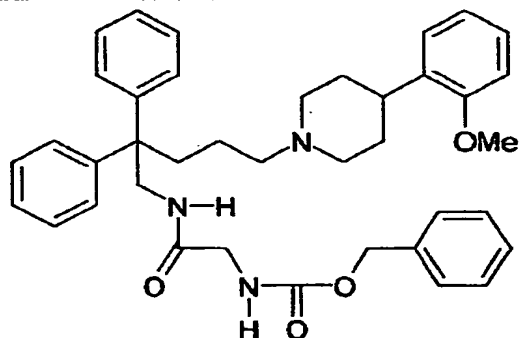
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50 (2H, brs), 1.64 (2H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.57-2.85 (5H, m), 2.91 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.74-6.92 (4H, m), 7.18-7.37 (18H, m), 11.33 (1H, brs).

【0170】

実施例80

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化217】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

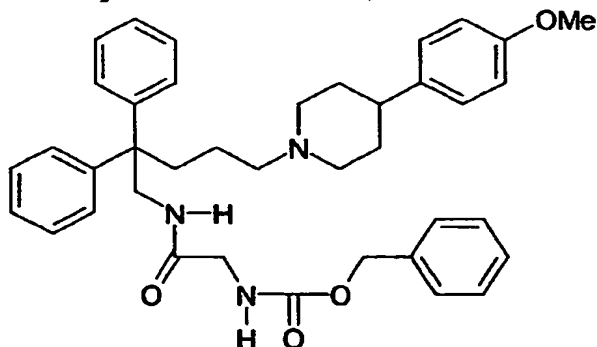
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (2H, brs), 1.62 (2H, s), 1.97-1.99 (2H, brs), 2.57-2.65 (4H, m), 2.89-2.90 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89-3.98 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.83-6.97 (3H, m), 7.16-7.38 (19H, m), 11.23 (1H, brs).

実施例81

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化218】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル

融点：119-120℃

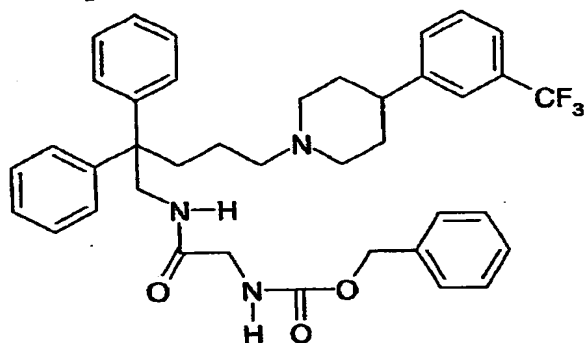
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49 (2H, brs), 1.67 (2H, s), 1.99-2.06 (2H, m), 2.58-2.80 (5H, m), 2.90 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.91-4.03 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.85-6.90 (3H, m), 7.12-7.63 (19H, m), 11.31 (1H, brs).

【 0 1 7 1 】

実施例82

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 1 9】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

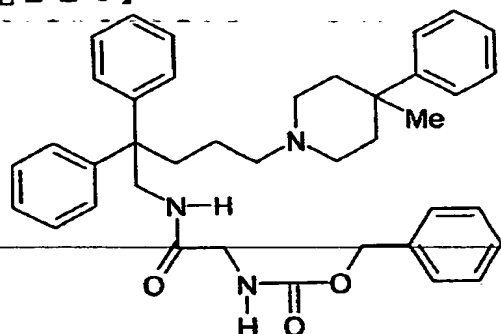
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.54 (2H, brs), 1.65 (2H, s), 2.04 (2H, brs), 2.48 (2H, brs), 2.74-3.00 (5H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 7.18-7.32 (18H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 9.98 (1H, brs).

実施例83

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-メチル-4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 0】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

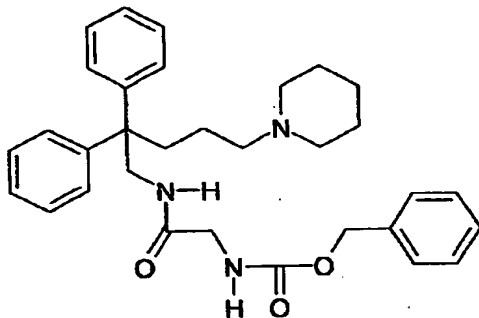
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.36 (4H, m), 1.62 (4H, s), 2.45-2.95 (8H, m), 3.60 (2H, brs), 3.93-3.95 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.78-7.61 (20H, m), 10.95 (1H, brs).

【0 1 7 2】

実施例84

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 1】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

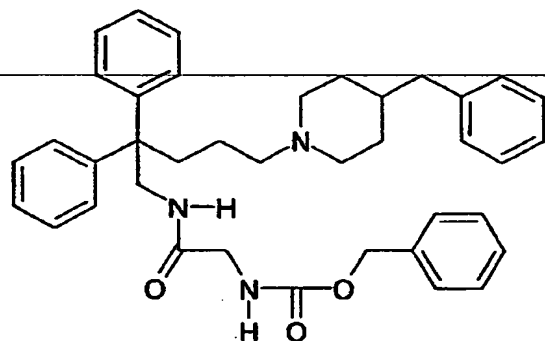
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33-1.44 (2H, m), 1.67 (3H, s), 1.79-1.89 (2H, m), 2.33-2.54 (5H, m), 2.85-2.87 (2H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.92-3.99 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.91-6.93 (1H, s), 7.18-7.41 (15H, m), 10.99 (1H, brs).

実施例85

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-ベンジル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-
2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 2】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

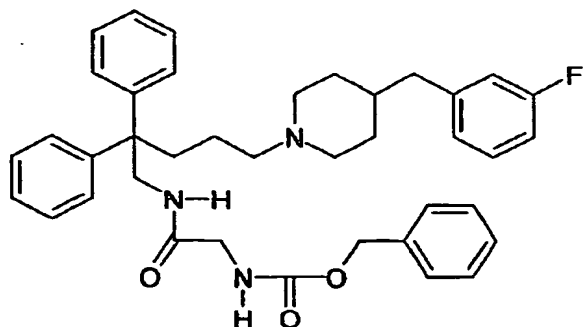
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44 (2H, s), 1.71-1.83 (3H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.35-2.64 (6H, m), 2.83-2.84 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.89-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.09-7.63 (21H, m), 11.10 (1H, brs).

【0 1 7 3】

実施例86

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(3-フルオロベンジル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-
2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 3】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

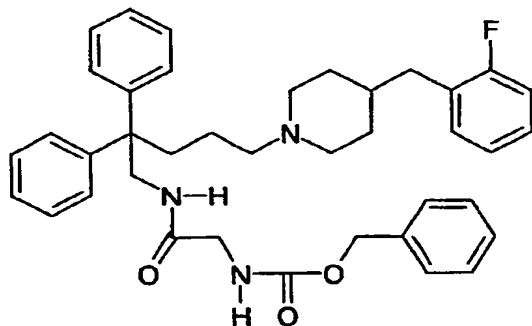
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42 (2H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.38-2.62 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.78-6.93 (4H, m), 7.16-7.61 (17H, m), 11.10 (1H, brs).

実施例87

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(2-フルオロベンジル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 4】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

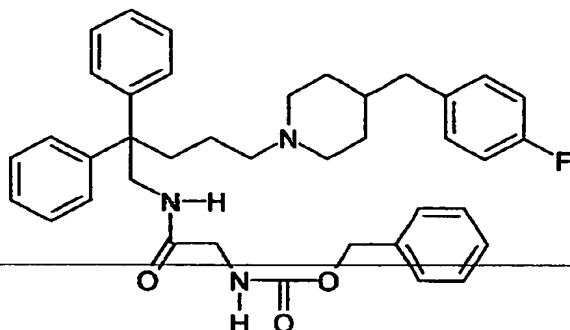
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41 (2H, s), 1.76-1.80 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.36-2.66 (4H, m), 2.81 (2H, s), 3.66-3.70 (2H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.00-7.35 (23H, m), 11.07 (1H, brs).

【 0 1 7 4】

実施例88

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 5】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

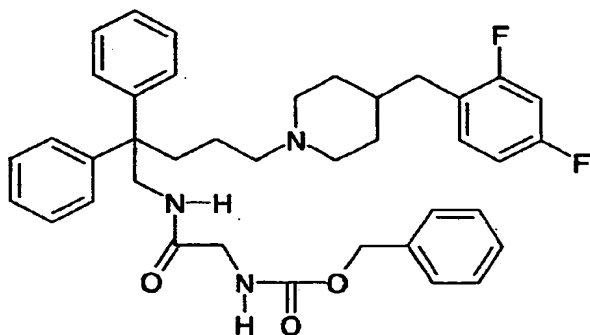
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42 (2H, s), 1.63-1.79 (4H, m), 2.13-2.25 (2H, m), 2.33-2.59 (6H, m), 2.81 (2H, s), 3.68-3.90 (2H, m), 3.90-3.96 (4H, m), 5.04 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.93-7.35 (19H, m), 11.10 (1H, brs).

実施例89

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 6】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

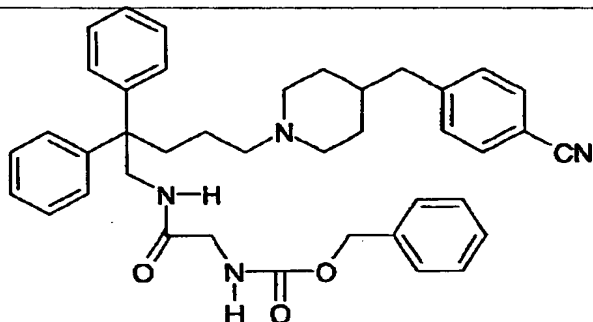
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42-1.44 (2H, m), 1.69-1.80 (4H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.37-2.64 (6H, m), 2.84 (2H, s), 3.69-3.72 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.89 (1H, s), 6.75-6.87 (4H, m), 7.05-7.37 (14H, m), 11.11 (1H, brs).

【 0 1 7 5 】

実施例90

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-(4-シアノベンジル)-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 7】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

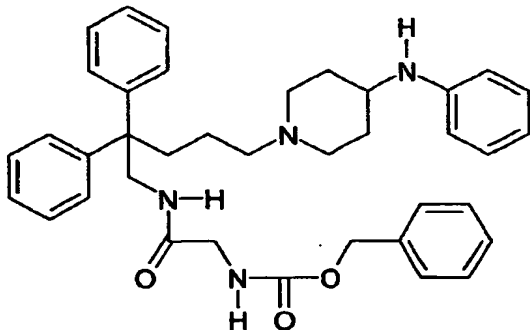
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44 (2H, s), 1.66-1.79 (4H, m), 2.21-2.53 (6H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.84 (2H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.18-7.37 (17H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 11.16 (1H, brs).

実施例91

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-アニリノ-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 8】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル

融点：134-136℃

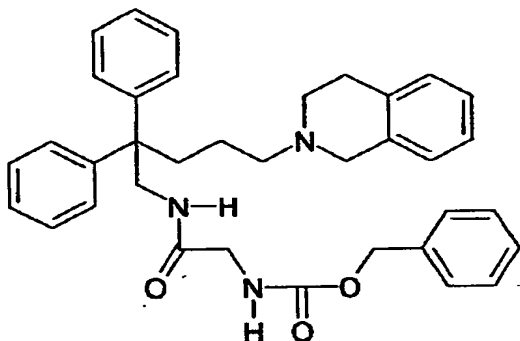
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40 (2H, s), 2.26-3.04 (10H, m), 3.53-3.94 (8H, m), 4.99 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.15-7.44 (19H, m), 10.30 (1H, brs), 10.87 (1H, brs).

【 0 1 7 6 】

実施例92

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 2 9】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

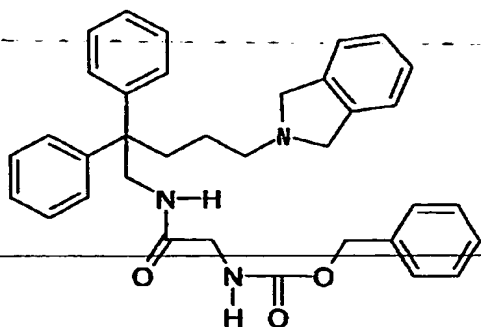
非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.68 (4H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.36 (2H, brs), 3.66 (1H, brs), 3.87-4.00 (4H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.13-7.37 (19H, m), 11.97 (1H, brs).

実施例93

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(イソインドリン-2-イル)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 230】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン

融点：121-123℃

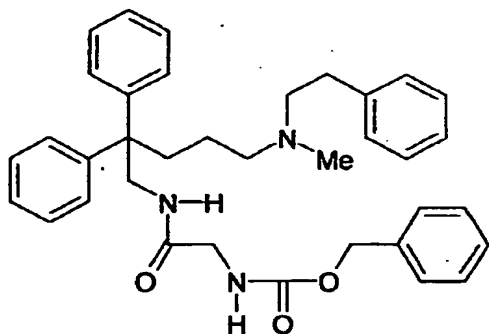
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53-1.62 (6H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.12-3.13 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.11-5.18 (2H, m), 5.86 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.17-7.35 (15H, m), 12.39 (1H, brs).

【0177】

実施例94

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(N-メチル-N-フェネチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 231】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

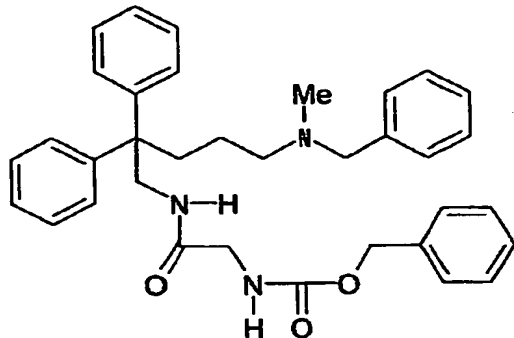
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (1H, brs), 1.68 (2H, s), 2.16-2.20 (1H, m), 2.81-2.84 (4H, m), 3.06-3.33 (5H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.98-5.08 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.20-7.63 (20H, m), 11.52

(1H, brs).

実施例95

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-2-オキソエチル
カルバメート 塩酸塩

【化 2 3 2】



参考例7Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

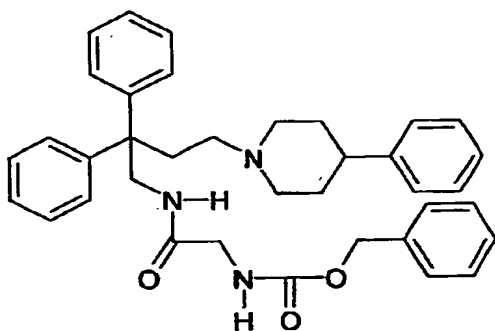
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29-1.36 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.68-2.89 (6H, m), 3.74-4.06 (4H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.18-7.55 (20H, m), 11.55 (1H, brs).

【0 1 7 8】

実施例96

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-4-(4-フェニルピペリジノ) ブチル)アミノ)-2-オ
キソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 2 3 3】



参考例10Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

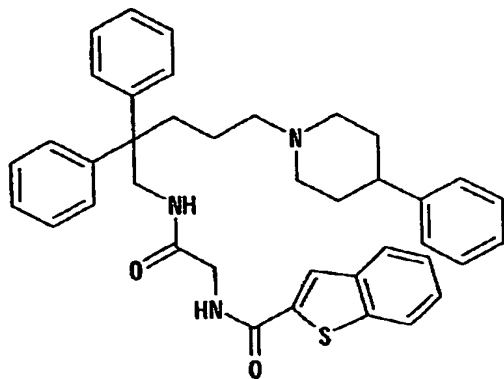
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.61 (1H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.61 (4H, s), 2.81-2.89 (4H, m), 3.69 (2H, s), 3.93-4.05 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.13-7.35 (20H, m), 11.87 (1H, brs).

【0179】

実施例97

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ベンゾチオフエン-2-カルボキサミド

【化234】



実施例43と同様にして合成した。

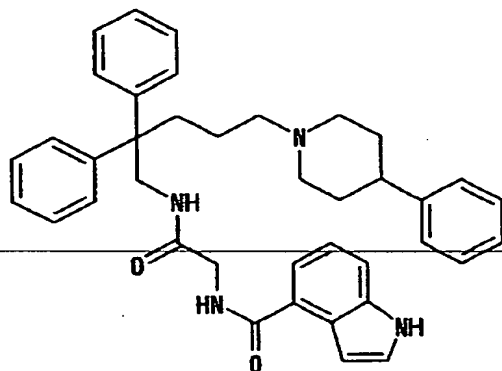
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン。

融点：110-113℃。

実施例98

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)インドール-4-カルボキサミド

【化 2 3 5】



実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル—ジエチルエーテル。

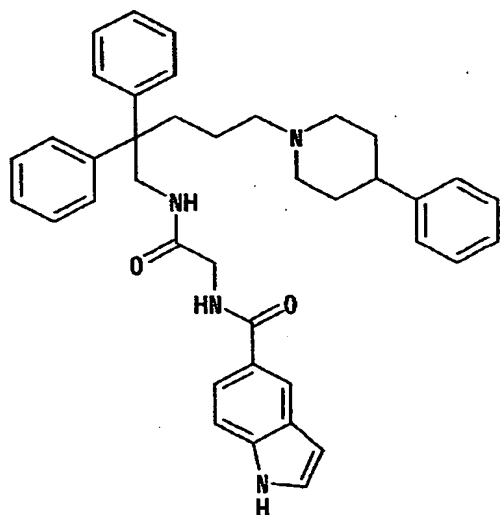
融点：215—218℃。

【 0 1 8 0】

実施例99

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル) インドール-5-カルボキサミド

【化 2 3 6】



実施例43と同様にして合成した。

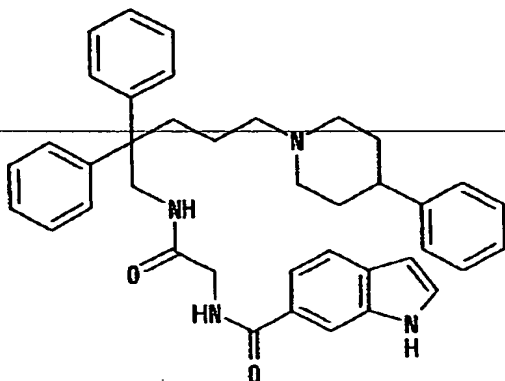
再結晶溶媒：酢酸エチル—ジエチルエーテル。

融点：156—160℃。

実施例100

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 3 7】



実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

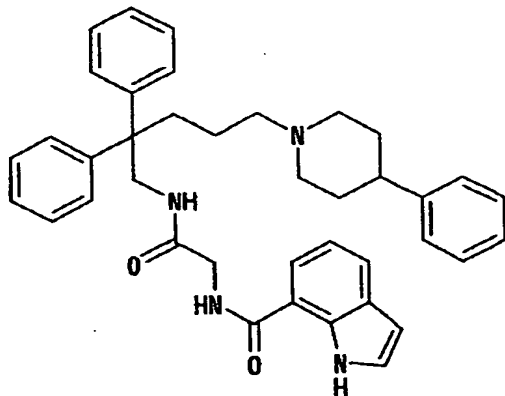
融点：149-152℃。

【0 1 8 1】

実施例101

N-(2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソ
エチル)-インドール-7-カルボキサミド

【化 2 3 8】



実施例43と同様にして合成した。

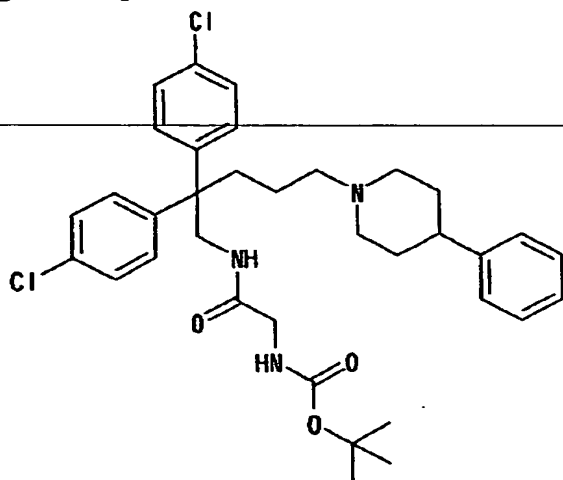
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：166-168℃。

実施例102

tert-ブチル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 2 3 9】



参考例13Dで得られた化合物から実施例76と同様にして合成した。

非晶状粉末。

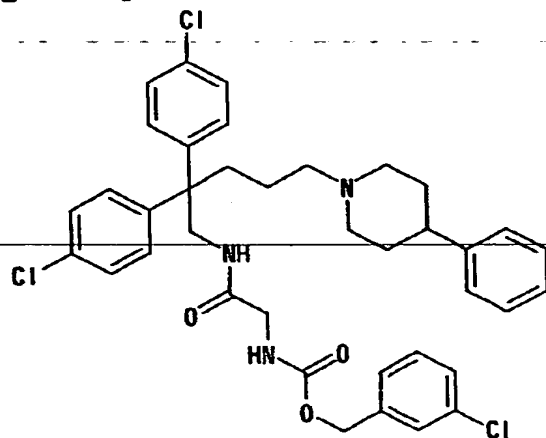
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.21-1.28 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.68-2.02 (8H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.37-2.53 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.63 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.93 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.25 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.89 (1H, br), 7.08-7.29 (13H, m).

【0 1 8 2】

実施例103

3-クロロベンジル 2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 240】



実施例102で得られた化合物から実施例57と同様にして合成した。

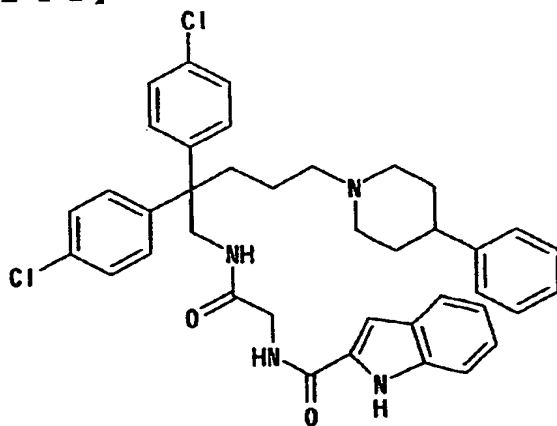
非晶状粉末。

$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22-1.29 (2H, m), 1.71-2.03 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.37-2.53 (1H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.93 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.56 (1H, br), 5.67 (1H, br), 7.05-7.33 (17H, m).

実施例104

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) インドール-2-カルボキサミド

【化 241】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

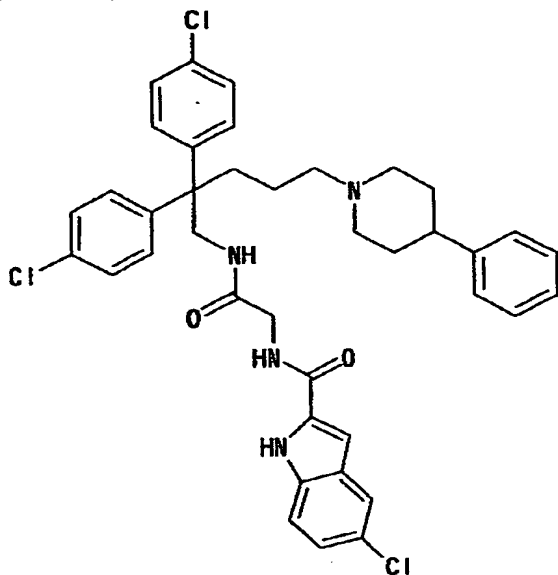
融点：143-145℃.

【 0 1 8 3 】

実施例105

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) 5-クロロインドール-2-カルボキサミド

【化 2 4 2】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

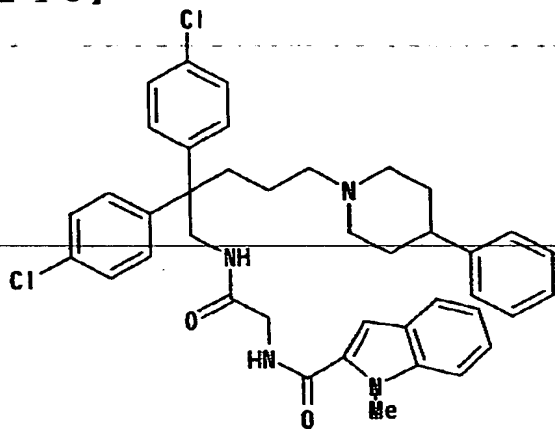
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル。

融点：159-161℃.

実施例106

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) 1-メチルインドール-2-カルボキサミド

【化 2 4 3】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

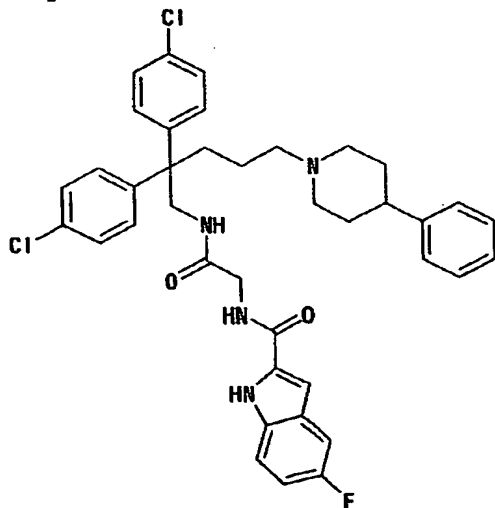
融点：107－110℃。

【0 1 8 4】

実施例107

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) 5-フルオロインドール-2-カルボキサミド

【化 2 4 4】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

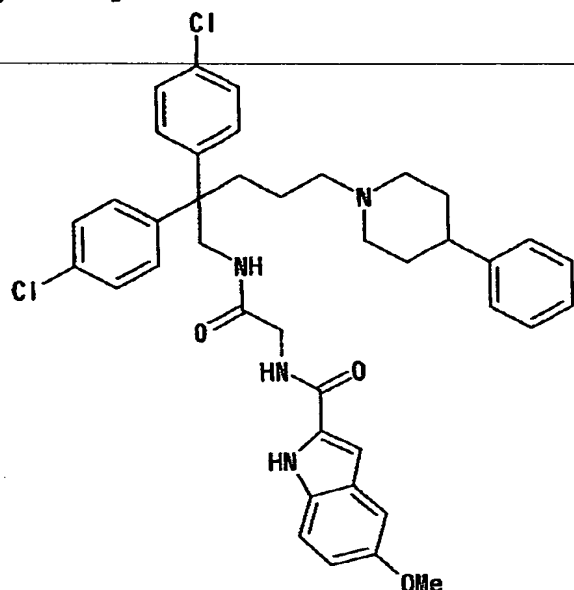
再結晶溶媒：酢酸エチル－ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：133－135℃。

実施例108

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) 5-メトキシインドール-2-カルボキサミド

【化 2 4 5】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン。

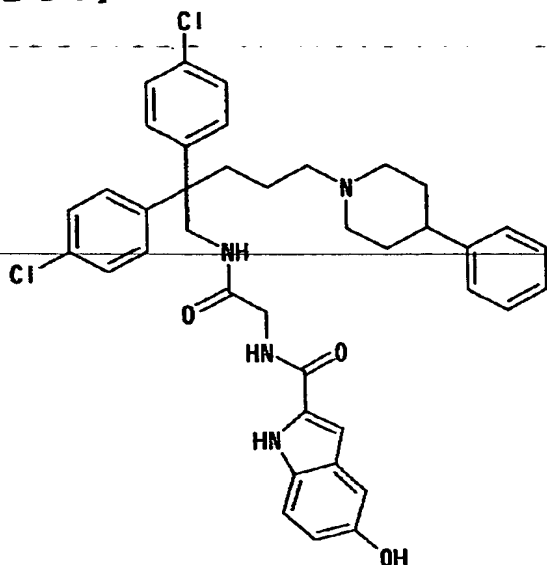
融点：124-127℃。

【0 1 8 5】

実施例109

N-(2-((2,2-ビス(4-クロロフェニル)-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル) 5-ヒドロキシインドール-2-カルボキサミド

【化 246】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

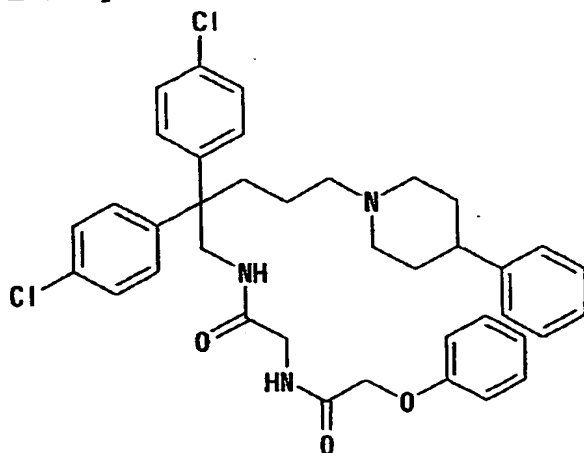
再結晶溶媒：酢酸エチル－ヘキサン。

融点：154－157℃。

実施例110

N-(2-((2,2-bis(4-chlorophenyl)-5-(4-phenylpiperidino)pentyl)amino)-2-oxoethyl)フェノキシアセトアミド

【化 247】



実施例102で得られた化合物から実施例43と同様にして合成した。

再結晶溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン。

融点：143－145℃。

【0186】

製剤例 1 A

(1) 参考例 IIA-45 の化合物	10.0g
(2) 乳糖	60.0g
(3) コーンスターチ	35.0g
(4) ゼラチン	3.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

参考例 IIA-45 で得られた化合物 10.0g と乳糖 60.0g およびコーンスターチ 35.0g の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 30ml (ゼラチンとして 3.0g) を用い、1mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃ で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

製剤例 2 A

(1) 参考例 IIA-45 の化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) コーンスターチ	50.0g
(4) 可溶性デンプン	7.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0g

参考例 IIA-45 で得られた化合物 10.0g とステアリン酸マグネシウム 3.0g を可溶性デンプンの水溶液 70ml (可溶性デンプンとして 7.0g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0g およびコーンスターチ 50.0g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

【0187】

製剤例 1 B

(1) 参考例 4B-2 の化合物	10.0g
(2) 乳糖	60.0g
(3) コーンスターチ	35.0g

(4) ゼラチン 3.0 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

参考例 4 B-2 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

【0188】

製剤例 2 B

(1) 参考例 4 B-2 の化合物 10.0 g

(2) 乳糖 70.0 g

(3) コーンスターチ 50.0 g

(4) 可溶性デンプン 7.0 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

参考例 4 B-2 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

【0189】

製剤例 1 C

(1) 参考例 5 C-3 の化合物 10.0 g

(2) 乳糖 60.0 g

(3) コーンスターチ 35.0 g

(4) ゼラチン 3.0 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 g

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとし

て 3. 0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2. 0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1 0 0 0 錠のコート錠を得た。

【0 1 9 0】

製剤例 2 C

(1) 参考例 5 C - 3 の化合物	1 0. 0 g
(2) 乳糖	7 0. 0 g
(3) コーンスターチ	5 0. 0 g
(4) 可溶性デンプン	7. 0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2. 0 g

参考例 5 C - 3 で得られた化合物 1 0. 0 g とステアリン酸マグネシウム 3. 0 g を可溶性デンプンの水溶液 7 0 m l (可溶性デンプンとして 7. 0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0. 0 g およびコーンスターチ 5 0. 0 g と混合した。混合物を圧縮して 1 0 0 0 錠の錠剤を得た。

【0 1 9 1】

製剤例 1 D

(1) 実施例 1 の化合物	1 0. 0 g
(2) 乳糖	6 0. 0 g
(3) コーンスターチ	3 5. 0 g
(4) ゼラチン	3. 0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2. 0 g

実施例 1 で得られた化合物 1 0. 0 g と乳糖 6 0. 0 g およびコーンスターチ 3 5. 0 g の混合物を 1 0 重量% ゼラチン水溶液 3 0 m l (ゼラチンとして 3. 0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2. 0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶

出して1000錠のコート錠を得た。

【0192】

製剤例2D

(1) 実施例1の化合物	10.0g
(2) 乳糖	70.0g
(3) コーンスターチ	50.0g
(4) 可溶性デンプン	7.0g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0g

実施例1で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

【0193】

参考例1E ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A)⁺RNA（クローンテック社）を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号：1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu（ストラタジーン社）DNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【 0 1 9 4 】

参考例 2 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 1 Eで行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号：3）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

【 0 1 9 5 】

参考例 3 E ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 2 Eで配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側にSal I認識配列が付加し、また3' 側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、

アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。

pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トーヨーボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0196】

参考例4 E 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

参考例3 Eで樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに 2.5×10^4 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

参考例 5 E ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL 社) を、Genetrapp^{er} cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社) のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library 4 μ g を 95℃ で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37℃ で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社) を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr. らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号: 7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1011-1028 に相当) 50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

【 0 1 9 7 】

参考例 6 E 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 5 E で得られたプラスミドを ELECTROMAXTM DH10BTM Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli. DH10B/hSLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA を精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用い

て行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8
 に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列（配
 列番号：9）は、Lakayeらの報告（Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys.
 s. Acta, vol. 1401, pp. 216-220）において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色
 体DNA配列（accession number:Z86090）をもとにしてラットSLC-1から類推され
 た配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配
 列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在するこ
 とを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体
Escherichia coli DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0198】

参考例7E ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1DNA配列を含むプラ
 スミドを鋳型とし、配列番号：10および11の合成DNAプライマーと配列番号
 ：12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行な
 った。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と
 命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅さ
 れるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基
 配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるよ
 うに、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(
 S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合
 成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵
 素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサ
 ーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃
 ・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10
 分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列
 を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuD
 NAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lと
 した。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用
 い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを

25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【 0 1 9 9 】

参考例 8 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 7 Eで行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK⁽⁺⁾クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK⁽⁺⁾へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トローヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【 0 2 0 0 】

参考例 9 E ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例 8 Eで配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キ

アゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H (Hinuma, S. et

al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)を構築した。

pAKK0-hSLC-1(S)およびpAKK0-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 α (トヨーボ)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0201】

参考例10E ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例9Eで樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベル

した配列番号：16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNAseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【 0 2 0 2 】

試験例 1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1 0 E で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例 4 E で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1mM GDP (グアノシン5'-二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171 μ lを分注した後、DMSO溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および [³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度：20mg/ml、[³⁵S]-Guanosine5'-(γ -thio) triphosphate終濃度：0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過

し、さらに洗浄液 (50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。ガラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCHを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) / (MCHを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) × 100として、結合阻害率 (%) から化合物の IC_{50} 値を算出した。結果を〔表 1〕に示す。

〔表 1〕

化合物	阻害活性(IC_{50} : nM)
参考例IIA-5	100
実施例 1	5

【0203】

【発明の効果】

化合物 (I) またはその塩は、優れたMCH拮抗作用を有しており、メラニン凝集ホルモンに起因する疾患 (例えば、肥満症など) の予防・治療剤として有用である。

【0204】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> MCH Receptor Antagonist

<130> B00183

<150> JP 11-266278

<151> 1999-09-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg

20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly

35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala

50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile

65 70 75 80

Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met

	85	90	95
Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly			
100	105	110	
Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe			
115	120	125	
Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala			
130	135	140	
Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala			
145	150	155	160
Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr			
165	170	175	
Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val			
180	185	190	
Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe			
195	200	205	
Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile			
210	215	220	
Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala			
225	230	235	240
Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg			
245	250	255	
Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr			
260	265	270	
Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr			
275	280	285	
Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser			
290	295	300	
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys			
305	310	315	320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr

325

330

335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

340

345

350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60
 GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
 ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480
 ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600
 CCAAACCCGG AACTGACCT CTA CTGTTTCC ACTCTGTACC AGTTTTTCTT GGCCTTTGCC 660
 CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720
 GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCCGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
 ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840
 CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
 CGAAAACGCT TGGTGTGTGTC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCCUCGAGG UCGACGGUAU CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC CGGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA	180
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA	240
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG	262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
 GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
 GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
 CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
 ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
 CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
 ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGA ACTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
 AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
 CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
 CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
 AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
 TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
 CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780
 GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

Met Ser Val Gly Ala Met Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1	5	10	15
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn			
20	25	30	
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro			
35	40	45	
<hr/>			
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala			
50	55	60	
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly			
65	70	75	80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala			
85	90	95	
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser			
115	120	125	
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn			
130	135	140	
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu			
145	150	155	160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly			
165	170	175	
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp			
180	185	190	
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile			
195	200	205	
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg			
210	215	220	
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser			
225	230	235	240

Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe

245

250

255

Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr

260

265

270

Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu

275

280

285

Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT

290

295

300

Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr

305

310

315

320

Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val

325

330

335

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser

340

345

350

Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu

355

360

365

Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370

375

380

Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln

385

390

395

400

Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg

405

410

415

Thr Glu Ser Lys Gly Thr

420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60
 GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120
 ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180
 TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240
 GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300
 ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360
 ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420
 ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTCCG GAAGCCCTCT 480
 GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600
 CCCAACCAG AACTGACCT CTA CTGTTTCCCA ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
 CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720
 GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
 ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
 CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
 CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
 CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120
 GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180

TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
 CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
 ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360
 CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAACTC CACGGTCATC TTCGCGGTCTG TGAAGAAGTC 420
 CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
 CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTTCCAGG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
 CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
 AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
 CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
 GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
 GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
 GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCCG CCCTCACCTT 1080
 TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCTG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 60
 CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGU 300

GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360
CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

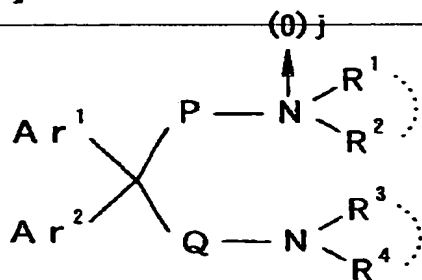
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れたメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化1】



〔式中、 Ar^1 及び Ar^2 は置換基を有していてもよい芳香族基を、P及びQは炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 R^1 および R^3 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 および R^4 はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 R^1 と R^2 あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0又は1を示す〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社